

**ÜBERLEGUNGEN
ZUR DURCHFÜHRUNG EINES CONTROLLED CLINICAL TRIAL
IN DER PSYCHOPHARMAKOLOGIE**

Veronika Trenner
München
1975

Aus der Nervenlinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Hanns Hippus

ÜBERLEGUNGEN

ZUR DURCHFÜHRUNG EINES CONTROLLED CLINICAL TRIAL

IN DER PSYCHOPHARMAKOLOGIE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamtem Medizin

an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Veronika Trenner

aus

München

1975



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Dr. med. habil. R. Meyendorf

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1975

GLIEDERUNG

EINLEITUNG

1. Definition und geschichtlicher Abriß
2. Psychiatrische Wissenschaft
 - 2.1. Ganzheitsauffassung
 - 2.2. Naturwissenschaftliche Psychiatrie
3. Klinische Erprobung von Medikamenten
 - 3.1. Notwendigkeit der klinischen Prüfung
 - 3.2. Klinische Forschung
 - 3.2.1. Entdeckung
 - 3.2.2. Verifizierung
 - 3.2.2.1. Beobachtung
 - 3.2.2.2. Hypothese
 - 3.2.2.3. Prüfung
 - 3.2.3. Kommunikation

I) MÖGLICHKEITEN DER DURCHFÜHRUNG EINES CONTROLLED CLINICAL TRIAL

1. Kontrollverfahren und Phänomene menschlichen Lebens
 - 1.1. Normbegriff
 - 1.2. Basale Phänomene als Maßstab in der Psychiatrie
2. Methodische Varianten kontrollierter Versuche
 - 2.1. Verschiedene Kontrollverfahren und ihre Anwendung
 - 2.2. Bedeutung des Doppelblind-Versuchs
 - 2.3. Kritik am Doppelblind-Versuch
3. Multicentred controlled clinical trial
 - 3.1. Psychiatrische Zusammenarbeit in Europa
 - 3.2. Vorteile eines multicentred clinical trial

4. Juristische und ethische Aspekte
- 4.1. Traditionelle ethische Grundsätze -
- Forderungen von 1971 (APA)
- 4.2. Einfluß der ethischen Prinzipien auf das Experiment

II) AUSWAHL DER VERSUCHSPERSONEN

1. Einleitende Überlegungen
 - 1.1. Arzt - Patient - Verhältnis
 - 1.2. Problem des "the right drug for the right patient"
2. Gruppeneinteilung
 - 2.1. Freiwilligkeit und Urteilsfähigkeit
 - 2.2. Anzahl der Versuchspersonen
 - 2.3. Gruppenprozesse
3. Einfluß der Medikament-Variablen
 - 3.1. Dosis
 - 3.2. "efficacy" - "potency"
 - 3.3. Unerwünschte Wirkungen
 - 3.4. Drop-out - Patienten
4. Diagnostik
 - 4.1. Nosologische Klassifikation
 - 4.2. Mehrdimensionale Diagnostik
 - 4.3. Drei Modelle
 - 4.4. Diagnose-Typen

III) EINFLUSS UNSPEZIFISCHER FAKTOREN VON SEITEN DER VERSUCHSPERSON

1. Soziographische Daten
 - 1.1. Genetik, Heredität, Geschlecht, Rasse ...
 - 1.2. Krankheitsanamnese
 - 1.3. Erziehung, Bildung ...

2. Versuchspersonen: Typ A und B
- 2.1. Extraversion - Introversion
- 2.2. "ego threatening"
- 2.3. "Athleten" - "Ästheten"
3. Einfluß von Milieufaktoren
- 3.1. Soziale Faktoren
- 3.2. Rollenverhalten
- 3.3. Strukturierung der Testsituation

IV) EINFLUSS DES THERAPEUTEN

1. Stellung des Arztes
- 1.1. Charakteristika des Therapeuten und seine Einstellung zur Medikation
- 1.2. Psychiater - Chemotherapie - Autorität
2. A- und B-Therapeuten
3. Psychologische und psychodynamische Überlegungen zur Arzt - Patienten - Beziehung

V) PLACEBO

1. Gesamtantwort des Patienten: additives und inter-aktives Modell
2. Geschichtlicher Überblick
- 2.1. Vom Mittelalter bis heute
- 2.2. Heutige Begriffsbestimmung von Placebo
- 2.3. Charakteristika

3. Faktoren, die die Placebowirkung beeinflussen
 - 3.1. Persönliche, soziale und Milieu-Faktoren
 - 3.2. Prämedikation
 - 3.3. Suggestibilität
4. Placebo reactor
 - 4.1. Definition
 - 4.2. reactor - non reactor
 - 4.3. placebo-prone - placebo-resistant
5. Unerwünschte Wirkungen von Placebo
 - 5.1. Toxische Effekte
 - 5.2. Wiedernolbarkeit

VI) MESSUNG DES THERAPIEERFOLGS

1. Meßmethoden
 - 1.1. Historische Entwicklung
 - 1.2. Definitionen
 - 1.3. Konstruktion und Gebrauch von Untersuchungs-instrumenten
 - 1.3.1. Induktive Logik
 - 1.3.2. Methodische Vorüberlegungen
 - 1.4. Einflüsse von seiten des Untersuchungsinstruments, des Beurteilers und der Versuchsperson
 - 1.5. Thematischer Inhalt der Untersuchungsinstrumente
 - 1.6. Einteilung der Untersuchungsinstrumente nach ihren Beurteilern
 - 1.7. Informationsgewinnung
 - 1.7.1. Mombours Einteilung der Untersuchungsinstrumente
 - 1.7.2. Interview - Techniken
 - 1.7.3. Beispiele für Meßmethoden
 - 1.7.4. Statistische Verfahren

2. Charakteristika der Untersuchungsinstrumente
 - 2.1. Graduierung der Items
 - 2.2. Erläuterung der Fachausdrücke
 - 2.3. Reliabilität und Validität
 - 2.4. Zeitpunkt der Messung des Therapieergebnisses
3. Besondere Forderungen an die Untersuchungsinstrumente
4. Kritik

SCHLUSS

Weitere Entwicklung: Gesamtbehandlungsplan
Zusammenfassung

UBERLEGUNGEN ZUR DURCHFÜHRUNG EINES CONTROLLED CLINICAL TRIAL IN DER PSYCHOPHARMAKOLOGIE

1. Definition und geschichtlicher Abriß

Für gesunde und kranke Menschen hat Reinhardus Loricus aus Hadamar 1548 sein Trost- und Sterbebüchlein herausgegeben "Psychopharmacoon hoc est: medicina animae" (Roth, 1964). Damals bedeutete P s y c h o - p h a r m a k o n eine geistige bzw. geistliche Sterbehilfe, heute versteht man darunter einen biochemisch wirksamen Stoff zur Beeinflussung seelischer Funktionen. "Bente und Hippius (1967) definieren die psychotropen Pharmaka als Stoffe, die durch eine mittelbare oder unmittelbare beeinflussung zentralnervöser Funktionen bestimmte, gerichtete Veränderungen des Erlebens und verhaltens hervorrufen" (Angst, 1969)

Die m o d e r n e P s y c h o p h a r m a k o t h e - r a p i e hat, nach W. Thiele (1972), im Juli 1952 ihren Anfang genommen, als Delay und Deniker über die Behandlung von Psychosen mit Chlorpromazin berichteten, bzw. als Kline 1954 das Reserpin und Hofmann 1955 das Lysergsäurediäthylamid entdeckten (Ban, 1964; Rees, 1972). Seither lassen sich die therapeutischen Bemühungen nicht nur produktiver und humaner gestalten, sondern auch früher für unerlässlich gehaltene Maßnahmen erwiesen sich als überflüssig, aus Aufbewahrungs- und Pflegeanstalten wurden Krankenhäuser, von Patient und Arzt wird persönliches Engagement und Verantwortungsbewußtsein gefordert...

nach Durchlaufen einer Phase primärer Bemühungen um die Entdeckung neuer Psychopharmaka steht die Pharmakopsychiatrie jetzt in einer Phase, die vor allem auch durch intensive Bemühungen um die Objektivierung psychiatrischer Befunde gekennzeichnet ist. So finden immer mehr standardisierte Untersuchungsinstrumente Eingang in die psychiatrische Forschung, die nicht nur die Erfassung des psychopathologischen Querschnittsbefundes ermöglichen, sondern auch die systematische Analyse von Verlaufsbefunden.

Ohne die Methoden der modernen Datenerfassung und Dokumentation, der Datenverarbeitung und Statistik ist in Zukunft wohl auf keinem Gebiet der Psychiatrie mehr ein Fortschritt zu erzielen. (Benkert und Hippus, 1973)

2. Psychiatrische Wissenschaft

Was Wissenschaft im allgemeinen und psychiatrische Wissenschaft im besonderen bedeuten, darauf geht vor allem Scharfetter (1973) ein:

"Jede Wissenschaft ist angewiesen auf unvoreingenommenes Auffassen von Sachverhalten, auf Beschreiben, Ordnen, auf Klären von Zusammenhängen." So fordere auch die psychiatrische Wissenschaft, "sachgerechter zu erkennen, besser zu verstehen, besser zu erklären, um besser zu behandeln und zu verhüten. Dazu muß sie alle psychiatrischen Phänomene soweit möglich in Begriffe von festgesetzter Bedeutung und klarer Mitteilbarkeit bringen und allgemeine Regeln suchen."

Dem gehe aber, so meint Scharfetter, zunächst die "Gestalts- und Ganzheitsauffassung, die 'intuitive Offenbarung' Goethes voraus". (Als Beispiel seien das Konzept der Dementia praecox von Kraepelin und das der Schizophrenie von E. Bleuler genannt.) "Sie hebt das gleichbleibend Kennzeichnende, das Typische heraus

aus dem Wechsel der Einzelercheinungen und sie vollbringt damit ähnliches wie die rationalen Leistungen induktiver Naturwissenschaft." Dann aber müsse die Forschung der naturwissenschaftlichen Psychiatrie die Richtigkeit dieser Ganzheitsschau prüfen: durch Ermittlung meß- und zählbarer Merkmale, die mit statistischen Verfahren bearbeitet werden. Ziel dieser Bemühungen sei die Kenntnis der Ätiopathogenese, weil die Nosologie darauf gründe und die gezielte Therapie, die bis heute noch ohne Wissen um die Ursache psychischer Störungen zu leisten versucht werde. Grundlegend sei allerdings die Annahme, daß auch "das Psychische" bis zu einem gewissen Grad quantitativ erfaßt werden könne.

Wenn auch Zählen und Messen als die vorurteilsfreien Methoden empirischer Wissenschaft gelten, und Roger Bacon im 13. Jahrhundert behauptet: "Physicians must know their science is impotent if they do not apply to it the powers of mathematics", so sei dennoch die ständige Besinnung darauf unerlässlich, was überhaupt sinnvoll objektivierbar ist und mit welchen zureichenden Methoden. (Scharfetter, 1973)

Derartige Überlegungen sind auch angezeigt bei der Durchführung eines controlled clinical trial in der Psychopharmakologie.

3. Klinische Erprobung von Medikamenten

3.1. Notwendigkeit der klinischen Prüfung

Die Notwendigkeit der klinischen Prüfung von Arzneimitteln wurde bereits 1904 erkannt (Ban, 1964):

"Analytic and synthetic chemistry are daily placing in the hands of physicians innumerable new compounds, the physiological action of which has been to a certain

extent demonstrated and their beneficial effect, in diseased conditions, testified to by more or less scientific medical authorities."

1949 meinte Pickering dazu: "Therapeutics is the branch of medicine that, by its very nature, should be experimental. For if we take a patient afflicted with a malady, and we alter his conditions of life, either by dieting him, or by putting him to bed, or by administering to him a drug, or by performing on him an operation, we are performing an experiment. And if we are scientifically minded we should record the results. Before concluding that the change for better or for worse in the patient is due to the specific treatment employed, we must ascertain whether the result can be repeated a significant number of times in similar patients, whether the result was merely due to the natural history of the disease or in other words to the lapse of time, or whether it was due to some other factor which was necessarily associated with the therapeutic measure in question. And if, as a result of these procedures, we learn that the therapeutic measure employed produces a significant, though not very pronounced, improvement, we would experiment with the method, altering dosages or other detail to see if it can be improved..."

3.2. Klinische Forschung

Und 1969 bezeichnet man die "clinical investigation" der Substanz als den letzten Schritt vor der Einführung eines neuen Medikaments beim Praktiker, nachdem bereits pharmakologische Studien an Tieren, Menschen und unter klinischen Gesichtspunkten durchgeführt sind. Während "human and clinical pharmacology" hauptsächlich "medikamentorientiert" sind, gilt die "clinical investigation" als in erster Linie "krankheitsorientiert". Das Ziel ist,

ein Medikament zu finden mit einem günstigeren Verhältnis zwischen den möglichen "adverse effects" der Behandlung und den definitiven "adverse effects" der nicht behandelten Krankheit. (Marks, 1965)

Klinische Prüfung eines therapeutischen Agens versteht sich als Teil der klinischen Forschung in der Psychopharmakologie, die in drei Schritten von der Entdeckung über die Verifizierung zur Kommunikation führt.

So wenig Beachtung dem dritten Punkt geschenkt wird, so intensiv bemüht man sich um den zweiten. (Ban, 1964; Ban, 1969; Bigelow und Sainz, 1962)

3.2.1. Entdeckung

Entdeckung heißt: der erste sein, der etwas herausfindet, sieht, weiß, lernt... Als Grundsatz für wissenschaftliche Entdeckung gilt "ungeteilte, unbeeinflusste und genaue Beobachtung." (Bigelow und Sainz, 1962) Daß daneben unbewußte, anscheinend beziehungslose Gedanken und Daten, vor allem bei einer "zufälligen" Entdeckung eine Rolle spielen, ist durch manches Beispiel belegt. (Bigelow und Sainz, 1962) Während es bei der Entdeckung der psychotropen Eigenschaft eines Medikaments in erster Linie auf "serendipity" ankommt, ist bei der Entdeckung einer therapeutischen Wirkung die Intention von wesentlicher Bedeutung. Heute entscheiden vorausgehende pharmakologische Untersuchungen, ob die klinische Prüfung einer neuen Substanz angezeigt ist oder nicht. Grundsätzlich aber muß man sich vor Augen halten: "Eine Ratte ist kein Mensch, und ein gesundes Tier kein kranker mensch."

3.2.2. Verifizierung

Jede neue Entdeckung, die sich phänomenologisch manifestiert, erfordert Verifizierung und Interpretation. Im Stadium der Verifizierung, das heißt der experimentellen Bestätigung der Hypothesen, die an Hand unkontrollierter Beobachtungen aufgestellt worden sind,

lassen sich drei aufeinander folgende Schritte aufzeigen: Beobachtung — Hypothese — Prüfung.

Während der Zeit der **B e o b a c h t u n g** macht sich der Forscher in einem "offenen Versuch" mit dem **Experiment** vertraut. (Einer begrenzten Anzahl von Patienten unterschiedlichen Alters, Geschlechts und Diagnose wird das neue Medikament in freier Dosis über einen unbestimmten Zeitraum verabreicht.) Größte Flexibilität und Erfahrung sind erforderlich — denn auf diesen Beobachtungen baut sich die **H y p o t h e s e** auf, und wird immer spezifischer und detaillierter ausgearbeitet. Im Fall der therapeutischen klinischen Prüfung einer psychoaktiven Substanz muß beim Formulieren der Hypothese besonders Wert gelegt werden auf die Auswahl der Patienten, den psychotherapeutisch-experimentellen Kontext und auf den Einfluß des Therapeuten.

mit einem Minimum an Aufwand (geringste Patientenzahl während eines möglichst begrenzten Zeitraums) soll dann zur **P r ü f u n g** der Substanz als nächster Schritt ein Maximum an Information gewonnen werden. Dabei sind drei Fragen wesentlich:

- 1.) Hat die Substanz irgendeinen **t o x i s c h e n E f f e k t**, wenn sie in bestimmter Dosis für eine bestimmte Zeit einer exakt definierten Gruppe von Patienten gegeben wird?
- 2.) Hat die Substanz irgendeinen **t h e r a p e u t i s c h e n E f f e k t**, wenn sie in bestimmter Dosis für eine bestimmte Zeit einer exakt definierten Gruppe von Patienten gegeben wird?
- 3.) Hat die Substanz einen **g r ö ß e r e n t h e r a p e u t i s c h e n E f f e k t** als ein anderes Medikament mit bekannter und bewährter therapeutischer Wirkung?

Die meisten Forscher sind sich darin einig, daß gerade diese dritte Frage nur mit Hilfe eines kontrollierten

versuchs beantwortet werden kann. Zuerst aber soll festgehalten werden, was unter einem `controlled clinical trial` eigentlich zu verstehen sei:

Nach Bigelow und Sainz (1962; Ban, 1964; Ban, 1969) wird "control procedure" definiert als "any procedure or technique that allows the unequivocal establishment of the existence of a phenomenon, its equally unequivocal relation to a specific cause, and the elucidation of its ostensible, probable and actual natures."

Die verschiedenen Möglichkeiten der Durchführung eines `controlled clinical trial` in der Psychopharmakologie sollen im ersten Teil dieser Arbeit behandelt werden.

Der zweite Teil der Zusammenstellung wird sich mit der Auswahl der Patienten beschäftigen, den Schwierigkeiten in der Diagnostik, dem psychotherapeutisch-experimentellen Kontext, dem Einfluß unspezifischer Faktoren von seiten der Versuchsperson wie auch des Therapeuten, und mit dem Placeboeffekt...

Die bei der Konstruktion und Anwendung von Untersuchungsinstrumenten auftauchende Problematik wird im dritten Teil dieser Überlegungen zur Durchführung eines `controlled clinical trial` angeschnitten werden.

Erst auf Grund von kontrollierten Verfahren nämlich ist eine gültige Schätzung des experimentellen Irrtums gewährleistet — die therapeutischen Ergebnisse könnten ja zufällig erreicht worden sein — nur durch eine Kontrollserie kann die Häufigkeit oder Seltenheit dieses Zufalls festgestellt werden, die Wahrscheinlichkeit, daß die Ergebnisse der Wirklichkeit entsprechen.

All das weist auf die Notwendigkeit, statistische Methoden anzuwenden. Es sei jedoch mit Huntsman (1949) darauf aufmerksam gemacht, daß "the prestige of mathematics is too great that many persons forget that even

in mathematical hands, probability, chance and random mean ignorance. They come to think that, in the alembic of mathematics, chance in some way becomes certainty."

Wiener (1962) bemerkt andererseits dazu, daß viele klinische Forscher, weil sie übermäßig sensitiv oder unsicher seien wegen ihres mangelnden mathematischen Trainings und Wissens, alle ihre Daten den Biometrikern zur Analyse aushändigen, damit ihre Arbeit auch die χ^2 -Tests, Standardabweichungen usw. miteinschließe. So würden sie immer abhängiger von den Mathematikern, die ihrerseits weder das Wissen noch das Verständnis hätten für die Versuchsperson, deren Daten sie interpretieren — anstatt sich auf ihre eigene Erfahrung und den gesunden Menschenverstand zu verlassen. Wiener zieht den Schluß, daß Mathematik "nur ein erbärmlicher Ersatz" sei für genaue Beobachtung, zuverlässiges Experimentieren und natürliche Erkenntnis.

3.2.3. Kommunikation

Während im ersten Stadium, der Entdeckung, klinische Erfahrung und Beurteilung, im zweiten Stadium, der Verifizierung, Kenntnis des experimentellen Design und Statistik eine große Rolle spielen, ist die Kommunikation wieder klinisch orientiert. Sie sollte die Fragen speziell des Praktikers beantworten, unter welchen Bedingungen, in welcher Dosis, über welchen Zeitraum und mit welchen Vorsichtsmaßnahmen das neue Medikament angewandt werden könne. (Bradford Hill, 1951)

Das Ergebnis eines controlled clinical trial ist ein "Gruppenresultat", das sich nur über den "Durchschnittsmenschen" eine Aussage erlauben kann, nie aber darüber, wie der einzelne Patient reagieren werde. Trotz aller Bedenken ist der kontrollierte klinische Versuch unentbehrlich geworden. So scheint es auch gerechtfertigt, im folgenden Überlegungen zu seiner Durchführung anzustellen.

1) MÖGLICHKEITEN DER DURCHFÜHRUNG EINES CONTROLLED CLINICAL TRIAL

1. Kontrollverfahren und Phänomene menschlichen Lebens

1.1. Normbegriff

Parin (1967) sieht in Normalität und Krankheit Funktionen der Realität. Der Normbegriff aber ist mehrdeutig: Er meint nicht nur ein statistisches Mittel, sondern eher ein — per intuitionem die Eigenart des Einzelnen berücksichtigendes — Idealbild: die Gestalt optimaler Anpassung. Krankheit ist also keineswegs schon die Streuung um die Norm, vielmehr eine regelhafte Abweichung von der Gesundheit durch eine besondere Ursache.

1.2. Basale Phänomene im Leben des Menschen als Maßstab in der Psychiatrie

Es ist die Aufgabe der Psychiatrie, eine immer komplettere Basis von standardisierten Daten zu entwickeln. Dann erst können diese Daten in Beziehung treten zu den objektiven Phänomenen im Leben der Patienten und so als Kriterium gelten beim Messen des Erfolgs der therapeutischen Bemühungen. (Weitzel et al., 1973)

Unter den basalen Phänomenen versteht Tellenbach (1972): wie dem Menschen die Wirklichkeit gegeben ist, welche Phänomene der Räumlichkeit sein Dasein zeigt (Bezug zu sich selbst und zum Mitmenschen), in welcher Weise der Zeitlichkeit sein Dasein erscheint, in welchen Medien sich sein Leben vollzieht: im Leib oder Geist, im Handeln oder Denken... Sie zeigen, wie menschliches Dasein als gesundes und krankes in der Welt ist: sie können der Psychiatrie im allgemeinen, der transkulturellen Psychiatrie bzw. der multizentrierten Kontrolltechnik im besonderen, Maßstäbe geben, an denen die Qualitäten des Nächsten und des Fernsten vergleichbar werden — ohne "denaturiert" zu sein.

2. Methodische varianten kontrollierter versuche

Das Ziel jeglicher methodischer Bemühungen müsse, nach Hippus (1967), sein, daß heute erhobene und mitgeteilte Befunde in der Zukunft auch noch beurteilbar seien, wenn die heutigen, gültigen psychiatrischen Theorien und Konzepte längst verlassen worden seien. Das zwingt erstens zum strikten Verzicht auf alle Merkmale, die nicht rein deskriptiv, sondern mehr oder minder interpretierend sind, und zweitens auch zum weitgehenden Verzicht auf Skalierungen, soweit sie nicht qualitativ abgestützt werden können... (Davon wird jedoch im dritten Teil dieser Zusammenstellung ausführlicher die Rede sein.)

2.1. Verschiedene Kontrollverfahren und ihre Anwendung

Was die Möglichkeiten der Durchführung eines controlled clinical trial betrifft, so seien folgende Überlegungen (Lehmann, 1964, 1966) vorangestellt:

- a) Soll die Wirkung einer unabhängigen Variablen an einem stabilen physikalischen System untersucht werden, so bedarf es keiner Kontrolle.
- b) Soll die Wirkung einer unabhängigen Variablen an einem instabilen System untersucht werden, so ist eine Kontrolle nötig.
- c) In einem physikalischen System ist als ausreichende Kontrolle der Vergleich anzusehen von jenem System, das der Wirkung der unabhängigen Variablen unterworfen ist, mit einem ähnlichen System, das dieser Wirkung nicht ausgesetzt ist.
- d) Handelt es sich nun um ein komplexeres System, das auf Reize mit unterschiedlichem Verhalten antwortet, so muß als Kontrolle (als unspezifischer Stimulus) die Einfachblind-Placebo-Methode angewandt werden.

- e) Bei noch größerer Komplexität des Systems erlaubt die Doppelblind-Kontrolle die Untersuchung von Verläufen, Entwicklungen, Prozessen...

Wolf (1959) definiert den **E i n f a c h b l i n d - v e r s u c h** als Kontrollmethode um den experimentellen Irrtum auszuschalten, der auf Grund der Erwartungen und des emotionalen Verhaltens der Versuchsperson entsteht.

Als **D o p p e l b l i n d - v e r s u c h** bezeichnet er ein Verfahren, das sowohl die Einflüsse seitens der Versuchsperson als auch die des Therapeuten eliminieren soll.

In einigen klinischen Studien wurden **D r e i f a c h - b l i n d - V e r s u c h e** durchgeführt, wobei die wahre Natur der psychoaktiven Substanz nicht bekannt gegeben wird. (Ban, 19)

Wird nun die Versuchsperson als ihre eigene Kontrolle benutzt, so sprechen Ligelow und Sainz (1962) von "endogenous control", wenn eine weitere, aber vergleichbare Versuchsperson herangezogen wird, bezeichnen sie es als "exogenous control", und wenn von beiden Möglichkeiten Gebrauch gemacht wird, nennen sie es "combined control".

Um den Patienten als eigene Kontrollperson des Resultates mit zu berücksichtigen, wird der Doppelblind-Versuch oft in **g e k r e u z t e r V e r s u c h s a n o r d - n u n g** durchgeführt, wobei die Versuchsgruppe A in einer ersten Phase Placebo, in einer zweiten das Pharmakon, und die Versuchsgruppe B umgekehrt in einer ersten Phase das Pharmakon und in einer zweiten das Placebo erhält. (Angst, 1969; Cramer, 1967)

In manchen Experimenten, mit der "placebo wash out"-Technik, wird das gesamte zu erforschende Krankengut zuerst über Wochen mit Placebo behandelt. (Angst, 1969; Jones und Ainslie, 1966)

Welches dieser verschiedenen Kontrollverfahren nun jeweils das geeignete ist, hängt von der Fragestellung ab (Ban, 1964):

Zur Beantwortung der ersten Grundfrage (siehe Einleitung) nach dem toxischen Effekt, wird entweder das endogene Kontrollverfahren oder die exogene Kontrolltechnik ohne Behandlung angewandt. Im ersten Fall dient also jede Versuchsperson mit ihrer spezifischen Behandlung als ihre eigene Kontrolle, während im zweiten Fall eine weitere, vergleichbare, aber unbehandelte Gruppe von Versuchspersonen gleichzeitig mit der behandelten Gruppe getestet wird.

Soll die zweite Frage, nach der therapeutischen Wirkung, beantwortet werden, bietet sich die exogene Placebo-Kontrolltechnik an mit der zufälligen Zuordnung von Patienten zu zwei Gruppen (aktive Substanz / Placebo), wobei jedoch ein großes experimentelles Krankengut notwendig ist. Daß der medizinische Gebrauch von Placebo — als unspezifischer Stimulus — keine neue Erfindung ist, führt Lehmann (1964) näher aus. Sigelow und Sainz (1962) allerdings warnen vor Placebo als Fehlerquelle, in erster Linie deshalb, weil Placebo selbst auf das strengste kontrolliert werden müsse.

Die dritte Frage, ob die neue Substanz "besser" ist als eine bereits bewährte, kann beantwortet werden in einem Doppelblind-verfahren mit oder ohne matched pairs. Dadurch wird es möglich, von relativ kleinen Versuchsgruppen gültige Schlußfolgerungen zu ziehen.

Allgemein herrscht die p r o s p e k t i v e Studie des Krankheitsverlaufs vor; r e t r o s p e k t i v e Arbeiten gelten, laut Angst (1969; Schwartz et al., 1973), stets als etwas suspekt wegen des unwillkürlichen, an sich aber auszuschließenden Einflusses der Auslesefaktoren.

Einen Fortschritt bilden die individuellen verlaufsbestimmungen des Verhaltens einzelner Patienten (Flegel, 1961, 1963, 1966).

Die Bedeutung von Langzeitversuchen und Katamnesen betont vor allem Shepherd (1965). Es ist in diesem Zusammenhang geradezu von einer funktionellen Autopsie gesprochen worden (Smith und Levey, 1966).

2.2. Bedeutung des Doppelblind-versuchs

Die kontrollierten Versuche, das heißt die Experimente im einfachen oder doppelten Blindversuch, haben in der Forschung ein zunehmendes Gewicht erhalten. (Angst, 1969). Der Doppelblind-versuch ist wohl, vor allem im angelsächsischen Bereich, die beliebteste versuchsanordnung für einen controlled clinical trial.

Linford Rees (1972) erinnert sich, daß er als seltsamer Einzelgänger betrachtet worden war, als er 1955 seine Ergebnisse eines Doppelblind-versuchs mit Chlorpromazin in Paris vortrug.

Der ursprüngliche Plan eines klinischen versuchs ist inzwischen stark abgewandelt worden, und parametrische und nicht-parametrische Statistiken haben die Beurteilung verfeinert. Eine der letzten Verbesserungen des klinischen versuchs ist die Fähigkeit, auch persönlich signifikante Änderungen in Lebenssituationen während der versuchsperiode miteinzubeziehen. Derartige sich ändernde Umweltfaktoren können, unbeachtet, die Beurteilung der klinischen Effektivität einer psychotropen Substanz ungültig machen.

Allerdings wird von Freyhan (1962) und Hoch (1964) betont, daß der Doppelblind-versuch nicht das "Monopol auf Wissenschaftlichkeit" beanspruchen könne, sondern daß schließlich eine gute klinische Beobachtung und Ausbildung über alle Ergebnisse eines

Doppelblind-Versuchs wie auch eines offenen Versuchs entscheiden wird und durch nichts anderes zu ersetzen ist. (Angst, 1969)

So wie grundsätzlich jeder Fortschritt in der klinischen Forschung in erster Linie bedacht ist auf das Eliminieren von Faktoren, die die Medikamentwirkung zu stören vermögen (Ban, 1969), so scheint auch vom theoretischen Standpunkt aus gesehen speziell eine Doppelblind-Kontrollstudie im wesentlichen dafür verantwortlich zu sein, die S u g g e s t i v f a k t o r e n a u s z u s c h a l t e n, die über Rückkopplungsmechanismen zwischen Beobachteten und Beobachter auftreten (Ban, 1964). Man geht teilweise sogar soweit, daß man die Interviews auf Band aufnimmt, um sie erst nachträglich auszuwerten (Angst, 1969).

Beim V e r g l e i c h d e r E r g e b n i s s e einer Doppelblind-Studie mit den Resultaten nicht-kontrollierter Untersuchungen läßt sich folgendes feststellen (Hippius, 1967):

- a) Durch die Doppelblind-Methode werden keine Bias in die Untersuchung gebracht.
- b) Unterschiedliche Beurteilung in der Doppelblind-Studie einerseits und der nicht-kontrollierten Untersuchung andererseits relativieren die Ergebnisse.

2.3. Kritik am Doppelblind-Versuch

Zum einen darf schließlich nicht vergessen werden, daß die Doppelblind-Versuche die Arbeiten von Hamon et al. (1952) und Delay et al. (1952) über Chlorpromazin und die Forschungen von Kuhn (1957) über Imipramin nur bestätigen konnten.

Zum andern aber muten die Schlußfolgerungen vieler Doppelblind-Versuche so bescheiden an (wenn z.B. festgestellt werden muß, daß zwischen den verglichenen Präparaten kein oder nur ein sehr geringer Unterschied bezüglich der Wirkung besteht), daß es oft nicht schwer

fällt, andere Studien zu finden, die zu gegensätzlichen Ergebnissen kommen (Angst, 1969). Hippus (1966/68) weist in einem Diskussionsbeitrag vor allem auf das Problem der Homogenitätsprüfung hin, das nur zu umgehen sei, "wenn man auf die Randomisierung verzichte und vergleichsuntersuchungen auf nachträglich gematchten Kontrollgruppen aufbaue."

Weiterhin seien zwei kritische Punkte besonders erwähnt:

Einmal ist es im Experiment von Batterman und Grossman (in van, 1964) das **Z u d e c k e n** von tatsächlich existierenden pharmakotherapeutischen Eigenschaften der Substanzen mit der Doppelblind-Methode, während sie im Einfachblind-versuch klar zutage treten.

Und zum anderen handelt es sich um das Problem der "sample sizes", der Anzahl der in das Experiment einbezogenen Versuchspersonen. Darauf aber soll erst im nächsten Kapitel näher eingegangen werden.

Als ein Beispiel eines umstrittenen Experiments, aus dem Themenkreis "Präventiv-medikation", sei das von Baastrup und Schou (1967) erwähnt, die einen nicht-blinden Vergleich unternahmen, eine Art Spiegelbildanordnung, in der jeder Patient als seine eigene Kontrolle fungierte (und so Placebo vermieden wurde). Sie nahmen zweierlei an:

- a) daß der Einfluß des Therapeuten und psychologischer Faktoren zu vernachlässigen sei, und
- b) daß der Krankheitsverlauf vor der Therapie als Schätzwert des erwarteten Verlaufs unter der Therapie benutzt werden könne, sofern die Therapie wirkungslos sei.

Auf Grund der Zweifel von Blackwell und Shepherd (1968) an der Spiegelbildmethode, wurde das Experiment von Baastrup et al. (1970) noch einmal, im Doppelblind-Placebo-versuch, durchgeführt.

Aber auch hier wird wieder Kritik an der Methodik geübt:

- a) Die diagnostischen Kriterien seien nicht bestätigt,
- b) Risiko-Patienten nicht miteinbezogen worden.
- c) Es sei der Unterschied nicht beachtet worden, ob der Patient das Medikament schon früher bekommen habe oder jetzt zum ersten Mal.
- d) Und schließlich sei die Dauer der Nachuntersuchung zu kurz gewesen.

Von diesen und weiteren Faktoren aber wird im nächsten Abschnitt dieser Überlegungen die Rede sein.

vorher jedoch seien noch zwei Punkte angeschnitten: die nationale bzw. internationale Zusammenarbeit, und juristische und ethische Probleme.

3. Multicentred controlled clinical trial

Die neuere Entwicklung in der Psychopharmakologie hat auch zu einer wesentlichen Verbesserung der Zusammenarbeit verschiedener Kliniken und zu einer Förderung der multidisziplinären Forschung geführt. Hin und wieder treffen sich Psychoanalytiker, Psychiater, klinische und Experimentalpsychologen, Soziologen, Anthropologen und psychiatrische Sozialarbeiter um die praktischen (und) theoretischen und technischen Probleme zu erörtern, mit denen sie konfrontiert werden, wenn sie sich um die Beurteilung der Therapieergebnisse in der Psychiatrie bemühen und die erhaltenen Resultate mit verschiedenen Techniken zu vergleichen suchen (Kubie, 1973). Von Berner (1966) wurde deshalb die Schaffung eines internationalen Institutes für psychiatrische Methodologie vorgeschlagen.

In dieser sogenannten **V e r b u n d - f o r s c h u n g** steht nicht so sehr das Team im Vordergrund, sondern die Koppelung der Ergebnisse verschiedener Forschungsrichtungen und -methoden, die

gleichzeitig bei allen Patienten angewandt und überschaubar gemacht werden können. In diesem Sinne haben sich fortschreitend Arbeitsgemeinschaften in den verschiedensten Ländern gebildet... (Poeldinger et al., 1967; Angst, 1969; Leff, 1972/73)

3.1. Psychiatrische Zusammenarbeit in Europa

Über einen versuch einer z u s a m m e n a r b e i t mehrerer europäischer psychiatrischer Kliniken berichtet Pichot (1967) und zeigt damit beispielhaft auf, wie stark die einzelnen Problemkreise ineinandergreifen: Methodik, spezifische und unspezifische Einflüsse, Erfolgsmessung, verbundforschung...: Die unabhängigen variablen stehen in beziehung zu den medikamenten und zu den kranken; die abhängigen Variablen zu den erwünschten und Sekundärerscheinungen; die statistische Auswertung der Resultate erlaubt die Korrelationen zwischen den variablen und den Interaktionen zu präzisieren. Aber zwei bedingungen müssen erfüllt sein:

- a) Die Zahl der versuchspersonen muß im verhältnis zur Zahl der variablen hinreichend groß sein um signifikante Ergebnisse zu erhalten.
- b) Die Schätzung der variablen erfordert genügend meßbare Eigenschaften und vor allem Zuverlässigkeit und Sensibilität der Untersuchungsinstrumente.

Punkt a) macht die Zusammenarbeit mehrerer psychiatrischer Institutionen auf nationaler oder internationaler Ebene notwendig, wenn man die versuchsdauer in Grenzen halten will. Wenn dieses vorgehen zwar den vorteil hat, im Prinzip die Einflüsse eines einzigen Therapeuten zu eliminieren, so ist umso sorgfältiger auf Punkt b) zu achten.

Pichot (1967) schreibt dazu:

"Il importe en premier lieu que la charge que représente l'essai ne dépasse pas par malade certaines limites,

faute de quoi il n'est pas possible d'obtenir une coopération satisfaisante et de recueillir des observations de nombre aussi bien que de qualité suffisante... En second lieu il est nécessaire que le plan d'expérimentation soit clairement précisé aux participants, que tous les concepts utilisés soient élucidés, et qu'un accord général résulte, suivant l'expression de Kurt Lewin, d'une décision de groupe, obtenue au cours d'une réunion préliminaire...

Troisièmement il est préférable que les observateurs se limitent à fournir, aussi bien en ce qui concerne l'état initial que les modifications thérapeutiques, des informations qui soient: a) objectives, b) fidèles, c) sensibles lorsqu'il s'agit de variables quantifiables, d) purement analytiques.

Laisser à chaque observateur le soin d'effectuer une synthèse (par exemple sous forme de diagnostic étiologique, ou de diagnostic syndromique) introduit un facteur supplémentaire d'erreur qui peut être éliminé si cette opération est conduite suivant des règles précises, à partir des renseignements analytiques fournis par l'organisme de coordination. L'expérience montre que les éléments les plus objectifs concernant la symptomatologie et ses variations proviennent des échelles d'appréciation (rating scales) et des questionnaires d'auto-évaluation..."

3.2. vorteile eines multicentred controlled clinical trial

Kielholz und Poeldinger (1968) fassen die Vorteile des Systems der internationalen verbundforschung folgendermaßen zusammen:

- a) Standardisierung der diagnostischen methoden, der Syndromanalyse und der Terminologie
- b) Erleichterung der internationalen Kommunikation, so daß eine basis geschaffen werden kann um die Resultate

- zu vergleichen, die in verschiedenen Kliniken, Schulen und vor allem in unterschiedlichen Sprachregionen gewonnen werden.
- c) Schnellere Einordnung neuer Substanzen und Bekanntmachung ihrer Nebenwirkungen, da jede Klinik andere Seiteneffekte beobachtet.
 - d) Eine insgesamt größere Anzahl von Patienten läßt die elektronische Datenverarbeitung rentabler erscheinen und ermöglicht so die Kontrolle diagnostischer Methoden.
 - e) Auf Grund der internationalen Verbundforschung können auf transkultureller Ebene all die Nuancen der verschiedenen geistigen und seelischen Störungen verglichen werden, ebenso ihre Ausdrucksformen und der Symptomwandel im Lauf der Zeit.
 - f) Statistische Methoden lassen sich durch Erfahrungsaustausch überprüfen.

4. Juristische und ethische Aspekte

Bei der Durchführung eines controlled clinical trial in der Psychopharmakologie sind auch die juristischen und ethischen Probleme mit zu berücksichtigen. (Angst, 1969) Allgemein geht Davidson (1965) auf die j u r i s t i s c h e n A s p e k t e des Pharmakonversuchs am Menschen ein. Diesbezüglich ist aber vor allem auf die Deklaration von Helsinki (1964) zu verweisen, die entsprechende Richtlinien ausgearbeitet hat.

4.1. Traditionelle ethische Grundsätze - Forderungen der American Psychological Association von 1971

Die gegen die Durchführung eines controlled clinical trial angemeldeten ethischen Bedenken werden von Ayd jr. (1965) dargestellt. (Angst, 1969; Resnick und Schwartz, 1973)

Als Beispiel für die wesentliche Bedeutung ethischer Aspekte im Rahmen eines Kontrollversuchs, sei das Experiment von Resnick und Schwartz (1973) erwähnt: Die Autoren haben nachgewiesen, daß die ethischen Gesichtspunkte, unter denen ein Experiment durchgeführt wird, entscheidenden Einfluß auch auf Versuchsverlauf und -ergebnis nehmen. Sie benannten eine Gruppe von Versuchspersonen als "n o n - e t h i c a l" und setzten sie einer verbal-conditioning-Aufgabe aus, und zwar unter gewöhnlichen versuchsbedingungen, was die traditionellen, ethischen Grundsätze und die methode des verbal-conditioning betrifft. Eine zweite Gruppe bezeichneten die forscher als "e t h i c a l" und gingen bei ihr nach den 1971 von der American Psychological Association (APA: Cook et al.) aufgestellten ethischen Prinzipien vor.

Das bedeutete für die erste Gruppe, daß die Einführung in den versuch sehr knapp ausfiel, da laut APA (1963) lediglich folgendes gefordert wurde:

- §16: "The psychologist assumes obligations for the welfare of his research subjects, both animal and human."
- §16a: "Only when a problem is of scientific significance and it is not practical to investigate it in any other way is the psychologist justified in exposing research subjects, whether children or adults, to physical or emotional stress as part of an investigation."
- §16c: "The psychologist seriously considers the possibility of harmful aftereffects and avoid them, or removes them as soon as permitted by the design of the experiment."

Für die zweite, "ethical" Gruppe hatte die Fassung von 1971 zur Konsequenz, daß Versuchsanordnung, -zweck, -problematik usw. so detailliert wie möglich dargelegt wurden. Es wurde derart versucht, den Forderungen folgender Richtlinien nachzukommen:

- §1.413: "It is unethical to withhold from research subject information about the purposes, procedures, and sponsorship of the research even when this deception appears necessary to avoid vitiating the research results."
- §1.421: "The subject must be informed in advance of all aspects of the research that bear directly on his own experience in it, including a) any treatment that he is to receive, b) any data that will be collected from him, and c) the magnitude of the investment that is being asked of him such as the time involved, etc."
- §1.422: "The subject must be informed even of those aspects of the research which do not pertain directly to his own experiences in it, if there is a reasonable suspicion that such information might affect the individual's willingness to participate..."

4.2. Einfluß der ethischen Prinzipien auf das Experiment

Die neuen ethischen Forderungen von 1971 erschweren es, freiwillige, zuverlässige Versuchspersonen zu finden:

Wird jeder Schritt des Experiments bis ins Detail dargestellt, erklärt und begründet, so erlischt das Interesse, die "Neugier"; der Versuch wird entweder als "Scherz" auf die leichte Schulter genommen oder als "verdächtiges Unternehmen" mißtrauisch beargwöhnt und abgelehnt.

Dabei tritt auch der boomerang-Effekt auf (Rosnow et al., 1969), das heißt es besteht eine Beziehung zwischen dem Grad des Erkennens von geforderten Charakteristika eines Experiments und dem Grad der Kooperation und Anpassung einer Versuchsperson. Erscheint nämlich der Versuch verdächtig, so wird gewöhnlich in entgegengesetzter Richtung darauf geantwortet...

Auf Grund ihrer (hohen) Intelligenz und Sensitivität spüren diese Probanden genau, daß sie dennoch die experimentellen Erwartungen erfüllen. So stellt also die detaillierte Darlegung eines Experiments die Versuchsperson vor die Alternative: Widerstand oder Anpassung — eine Entscheidung, die wesentlich in ihrer Vergangenheit begründet liegt. Da aber der historische Hintergrund nie vollständig erfaßt werden kann, bleibt es unmöglich vorauszusagen, ob eine Versuchsperson Widerstand leisten oder sich anpassen wird.

Das Versuchsergebnis ist folglich nicht nur eine Funktion der ethischen Grundsätze, unter denen das Experiment durchgeführt wird, sondern ebenso auch der Standardgrößen, die mit Persönlichkeitscharakteristika des Therapeuten, der Versuchsperson und der Interaktion zwischen beiden kombiniert sind.

Die Auswirkungen eines Versuchs im Probanden (z.B. als veränderte Wahrnehmung seiner selbst und der Umgebung) sind nicht zu unterschätzen. Ja, es wird vermutet, daß "solch ein Experimentieren sich endlos fortsetzen könne und einen schließlich in einen Raum voller Spiegel zurücklassen werde, wo objektive Wirklichkeit und ihre Wahrnehmung blenden und so ins metaphysische rücken." (Resnick und Schwartz, 1973)

Welche Möglichkeiten der Versuchsanordnung sich für einen controlled clinical trial anbieten, wurde gerade im ersten Teil (I) zusammengestellt.

Im zweiten Abschnitt (II - V) dieser Arbeit sollen nun die Probleme bei der Auswahl der Versuchspersonen, der Einfluß seitens der Probanden sowie des Therapeuten und der Placeboeffekt behandelt werden.

11) AUSWAHL DER VERSUCHSPERSONEN

1. Einleitende Überlegungen

1.1. Arzt - Patient - Verhältnis

In der Psychiatrie sollten Untersuchung und Behandlung eine Einheit bilden, weil die emotionale Beziehung zwischen Arzt und Patient, die sich zur sachgerechten Untersuchung des seelisch Kranken einstellen muß, bereits psychotherapeutisch wirksam ist. Die Untersuchung wird so zur Zwei - Personen - Situation (Balint, 1962).

Aber erst objektive, subjektive und situative Information vermögen ein relativ vollständiges Bild des Kranken zu liefern (Kind, 1973). Argelander (1970) versteht unter der üblichen, objektiven Information die Daten und Fakten der Biographie sowie Verhaltensweisen, die jederzeit nachprüfbar sind. Die subjektive Information vermittelt die Bedeutung, die der Patient den Daten seiner Lebensgeschichte gibt. Sie können nicht vom Untersucher allein erschlossen werden, sondern sie sind nur aus der gemeinsamen Arbeit mit dem Patienten erfahrbare. Und als eine dritte Quelle sehe er die szenische oder situative Information an, bei der das Erlebnis der Situation hic et nunc mit allen ihren Gefühlsregungen und Vorstellungsabläufen dominiere, auch wenn der Patient schweigt.

1.2. Problem des "the right drug for the right patient"

Das Ziel aller therapeutischen Versuche ist, Indikationen aufzustellen, um so eine Voraussage einer spezifischen Aktion eines Medikaments, bei einem bestimmten Patienten angewandt, zu gewährleisten. mit anderen Worten, man muß wissen, in welcher Weise eine Substanz,

-3

einem definierten Patienten verabreicht, die anfängliche Symptomatologie verändert, was letzten Endes erlauben würde "the right drug for the right patient" zu wählen. Aber man kann sich wenigstens diesem Ideal zu nähern versuchen — im Hinblick auf die Individualität jedes Menschen.

Dies führt Pichot (1968) zu drei Überlegungen:

- a) Die Kranken müssen in möglichst kleine Gruppen unterteilt werden, homogen nach der initialen Symptomatologie.
- b) Die spezifischen Wirkungen einer Substanz müssen von den unspezifischen Faktoren unterschieden werden, vor allem von dem des Spontanverlaufs und des Placebo-Effekts.
- c) Die Veränderungen der Symptomatologie unter der Therapiewirkung (das heißt der Unterschied zwischen den prä- und posttherapeutischen Symptomen) müssen objektiv und analytisch bestimmt werden.

Davon soll, im Hinblick auf die Durchführung eines controlled clinical trial, im folgenden die Rede sein.

2. Gruppeneinteilung

2.1. Freiwilligkeit und Urteilsfähigkeit

Unter Hinweis auf die im Kapitel I bereits angedeuteten ethischen Probleme, soll an dieser Stelle ein Report of the medical Research Council of the U.K. (1962/63) erwähnt werden, in dem unterschieden wird zwischen Forschungsexperimenten, die als Teil der Sorge um jeden einzelnen Patienten durchgeführt werden, sei es als Behandlung, vorsorge oder beurteilung — und Experimenten, die in erster Linie der medizinischen Wissenschaft dienen sollen und deshalb (genau definierte) f r e i w i l l i g e

versuchspersonen erfordern. Im Gegensatz dazu fallen die Probanden jener ersten Art von Versuch unter die allgemeinen Regeln zur Ausübung des ärztlichen Berufs. Gerade bei psychiatrischen Patienten allerdings ist das Problem der Zustimmung besonders schwierig zu lösen: Auch eine anscheinend willentlich gegebene Zusage kann bei manchen Kranken (z.B. bei Depressiven aus einer Schuld-Sühne-Reaktion heraus) "verdächtig" sein; in allen Zweifelsfällen über die Urteilsfähigkeit des Patienten, fällt die Verantwortung den Verwandten zu (Shepherd et al., 1968).

2.2. Anzahl der Versuchspersonen

Nach Linder (in Flegel, 1968) vermitteln größere Fallzahlen eine größere "induktive" Basis. So ließen sich die Rückschlüsse aus den statistischen Ergebnissen in größerem Umfang verallgemeinern als bei kleiner induktiver Basis zulässig wäre. mit größeren Fallzahlen riskiere man andererseits einen Informationsverlust, weil die "psychopathologische Ausbeute" zu global geraten könne. Eine Reihe von Variablen bleibe unbemerkt, auch das Ergebnis konstellierende Variablen, und zwar unabhängig von dem gesuchten Einfluß (z.B. Ängstlichkeit, Gehemmtheit). So verkleinere sich automatisch das Kollektiv; durch Verlängerung der Versuchsdauer aber könne das Falldefizit ausgeglichen werden.

Drastische Reduktion der "sample size" wurde durch Jones und Ainslie (1966) erreicht mit der Placebo-wash-out-Methode.

Obwohl Han (1969) behauptet, daß nur sorgfältig ausgewählte Gruppen den Ausgangspunkt für gültige Schlussfolgerungen bilden könnten auf der Basis einer kleinen Experimentpopulation, scheint es Overall (1967) der zur Zeit effektivste Weg zu sein um mit dem Problem der Variabilität in der Beurteilung psychoaktiver Medikamente fertig zu werden:

die Zahl der am Versuch beteiligten Probanden zu erhöhen.

Nach Overall (1967) bestehe die einzige Möglichkeit, die Zahl der Versuchspersonen zu reduzieren (um 15 - 20%), ohne die klinische Studie zu beeinträchtigen, darin, zwei unabhängige Beobachter einzusetzen.

Was die willkürliche Zuordnung der Versuchspersonen betrifft, so haben O'Brien et al. (1972) gezeigt, auf Grund der Übereinstimmung der Resultate zweier Studien (die eine mit willkürlicher Zuweisung zur Behandlungsmethode, die andere nicht), daß ein Fehlen dieser beliebigen Zuordnung den Forscher nicht notwendigerweise auf Irrwege führt. (Schwartz et al., 1973)

2.3. Gruppenprozesse

Es ist nicht gleichgültig, wie groß die Gruppe, wie groß der Raum ist, der der Gruppe zur Verfügung steht. Bei der variablen "Gruppengröße" ist dreierlei zu bedenken:

- a) ein einfach quantitativer Aspekt, der die Zahl der Mitglieder berücksichtigt
- b) ein komplex quantitativer Aspekt, der die möglichen Reaktionen von Paaren, bzw. von Untergruppen beachtet
- c) ein qualitativer Aspekt, der von "öde" bis "faszinierend" reicht ...

Menschen wollen in eine Primärgruppe eingegliedert sein, die relativ klein ist, rollendifferent und in der ein direkter Kontakt besteht zwischen den 7 - 9 Gruppenmitgliedern.

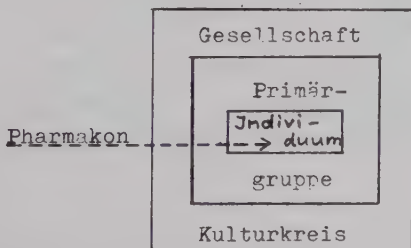


Abb. nach Battegay (1972)

Für die Beurteilung eines Gruppenprozesses ist die Aggressivität besonders geeignet. Ohne aggressive Verhalten hat die Gruppe keine Kohäsion. Gesteigerte Interaktionsfrequenz bringt gesteigertes Wertschätzungsgefühl und vermehrte Aggressivität mit sich (Battegay, 1972). Die Relation von Raumgröße zur Zahl der Beteiligten, bestimmt, neben deren Charakter, wesentlich die aggressiven Interaktionen mit. Die Dosierung der Medikamente spielt selbstverständlich eine entscheidende Rolle.

Aus der klinischen Beobachtung läßt sich feststellen, daß Pharmaka, die einer Gruppe gegeben werden, zu besseren Erfolgen führen als wenn sie Individuen appliziert werden (Cowden et al., 1956).

3. Einfluß der Medikament-Variablen

3.1. Dosis

Die Dosis, in der das Medikament verabreicht wird, ist ein sehr bedeutender, aber oft vernachlässigter Faktor: nämlich die unabhängige Variable in der Psychopharmakologie. Meist werden aber nur die Standard-dosen benützt (Shepherd et al., 1968).

Als weitere Faktoren spielen die Häufigkeit der Anwendung und die Behandlungsdauer eine große Rolle. Im Idealfall sollte ein konstanter Blut- bzw. Gewebsspiegel gesichert sein. Dabei darf nicht vergessen werden, daß der Wirkungseintritt der Medikamente sehr unterschiedlich ist (Imipramin beispielsweise wirkt erst nach einigen Tagen). (Shepherd et al., 1968)

3.2. "efficacy" — "potency"

In der Literatur herrscht ziemliche Verwirrung über die Begriffe "potency" und "efficacy" von Medikamenten (Mehta, 1963). Mit dem ersten wird von der psychisch aktiven Substanz eine bestimmte Wirkung gefordert; an sich ist die Potenz eines Medikaments nur von sekundärer Bedeutung (Weatherall, 1966). Bei niedrigen Dosen von ziemlich potenten Medikamenten kommen im allgemeinen unerwünschte Wirkungen so gut wie erwünschte vor.

Die "efficacy" einer Substanz bezieht sich auf ihren Wert in der Besserung von Symptomen oder Krankheitszeichen, gegen die sie angewandt wird. Auf Grund der Heterogenität geistig-seelischer Störungen wird die "efficacy" einer psychotropen Substanz oft bedeutungsvoll ausgedrückt in Verhältniszahlen einer Patientengruppe, die auf eine Medikation mit genau definierten Kriterien angesprochen hat.

Manchmal beeinflussen sich "efficacy" und "potency": z.B. sei ein Medikament A in einer Dosis X mit einer höheren Erfolgsrate verbunden als ein Medikament B in einer Dosis Y; wird jedoch die Dosis von Medikament B erhöht, so würde die "efficacy" ansteigen, über jene von Medikament A hinaus, gleichgültig, um wieviel die Dosis von A erhöht worden ist.

3.3. Unerwünschte Wirkungen

Das häufige Vorkommen von somatischen Beschwerden, die bei psychiatrischen Patienten spontan auftreten, muß durchaus ernst genommen werden.

Um toxische, irreparable Schäden zu vermeiden, sind in den ersten Forschungsschritten, u.a. in der klinischen Psychopharmakologie, Blut-, Urin- und Leberfunktionskontrollen notwendig. Dennoch kann völlig unvorher-

gesehen eine unerwünschte Wirkung auftreten, z.B. eine psychotische Depression bei Reserpin (Freis, 1954). Die Unterschiedlichkeit unerwünschter Reaktionen ist sehr groß (Meyler, 1966). Folglich nimmt es lange Zeit in Anspruch, bis eine bestimmte Wirkung einem bestimmten Medikament zuzuordnen ist. Deshalb hat man ein "e a r l y w a r n i n g"-System eingeführt unter Mitarbeit aller Ärzte: deren Untersuchungen und Erfahrungen werden gesammelt und ausgewertet: allein dadurch wird die schnellstmögliche Aufdeckung einer gefährlichen Wirkung gewährleistet.

Grundsätzlich müssen die V o r t e i l e einer neuen Substanz abgewogen werden gegen ihre m ö g l i c h e n G e f a h r e n . Ebenso muß die Schwere der Erkrankung, bei der das Medikament wirksam sein soll, in Rechnung gezogen werden.

Statt von Nebenwirkungen spricht man besser von erwünschten und unerwünschten Wirkungen, wobei letztere eine Untergruppe enthalten, die "untoward effects", die nur gelegentlich und nicht voraussagbar auftreten.

Unerwünschte Wirkungen manifestieren sich:

- a) infolge von Überdosierung oder auf Grund einer besonders sensitiven Persönlichkeit (Vorsicht: Medikamenten-Kombination!)
- b) als Sekundäreigenschaften des Medikaments (z.B. trockener Mund)
- c) als hypersensitive Reaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock), die aber nicht von Tierversuchen her vorausgesagt werden können;
- d) als "echte Toxizität" (z.B. Nierenschaden)

Medikamente können einander auf manche Weise b e e i n f l u s s e n (McGregor, 1965):
Eine Verbindung kann direkt mit einer anderen agieren

(und einen Komplex bilden); Absorption, Transport und Ausscheidung eines Medikaments können durch ein anderes beeinflusst werden; viele Interaktionen spielen sich unter den medikament-metabolisierenden Enzymen in der Leber ab; Aktionen am Rezeptor sind ebenfalls wichtig..

Diese Probleme haben in der klinischen Psychiatrie besondere Bedeutung.

Als die Funktion psychotroper Substanzen noch im wesentlichen unbekannt war, lagen auch die Gefahren einer P o l y p h a r m a z i e entsprechend höher. Allerdings werden wohl weiterhin immer mehr Kombinationspräparate verschrieben werden, weil die meisten der medikamente eher symptomatisch als spezifisch wirken (Shepherd et al., 1968)

So darf also der Einfluß von unerwünschten Wirkungen keinesfalls unterschätzt werden — nicht zuletzt, weil dadurch unter Umständen sogar ein Therapieabbruch resultieren könnte (Wheatley, 1967).

(Ein zusätzliches Problem stellt schließlich die Methode dar, unerwünschte Wirkungen aufzuheben, was besonders wichtig wird, wenn Einbildung mit im Spiel ist.)

3.4. Drop - out - Patienten

Erstaunlich hoch liegt die Zahl der Kranken, die ihre medikamente nicht einnehmen: bis zu 50%!

Bei der Durchführung eines controlled clinical trial bedeutet dies allerdings Ausschluß aus dem Versuch, "to drop out".

Ein Patient, dem ein medikament verschrieben worden ist, kann das medikament überhaupt nicht einnehmen, er kann es kurze Zeit einnehmen und dann absetzen,

oder es unregelmäßig einnehmen, oder er nimmt es in ungenügender, bzw. zu großer Menge ein — in jedem Fall läßt es sich allerdings mit Urintests objektiv nachweisen (im Gegensatz zu mündlichem Befragen!)

Folgende Faktoren sollen das Nichteinnehmen von Medikamenten begünstigen (u.a. Helmchen et al., 1971): Länge der Behandlung, des Versuchs, unerwünschte Wirkungen, Gefühl von Wohlbefinden, mangelnde Einsicht und fehlender Überblick; psychiatrische Patienten neigen besonders häufig dazu, aus dem Gefühl der Wirkungslosigkeit heraus, der finanziellen Belastung; solche Patienten sind sozial instabiler und weniger konform in ihrem Verhalten bezüglich Beruf, Ehe, Konfession, Wohnsitz... (Angst, 1969). Alleinstehende Männer nehmen die Medikamente weniger als Verheiratete; Alter, Geschlecht (im Gegensatz zu Angst, 1969!) und Intelligenz haben, nach Willcox et al. (1965), keinen Einfluß.

Die Fehlquote variiert selbstverständlich mit Diagnose und Medikament.

Als drop-out werden aber nicht nur die Versuchspersonen behandelt, die ihre Medikamente nicht vorschriftsgemäß einnehmen, sondern auch jene, die zum Experiment gar nicht erscheinen, die die Behandlung verweigern, die auf Grund ungenügender oder unerwünschter Wirkung ausscheiden (Angst, 1969), deren Gesundheitszustand den Abbruch des Versuchs erfordert, die zusätzlich noch psychotrope Substanzen einnehmen... (Uhlenhuth et al., 1966)

Beim A b b r u c h bzw. bei der U n t e r b r e -
c h u n g e i n e r T h e r a p i e , so auch im
Rahmen eines controlled clinical trial, kann dreierlei
geschehen (Kubie, 1973):

- a) Das vorher existierende, bzw. zugrundeliegende Syndrom bleibt unverändert, bzw. der alte Krankheitsprozeß vertieft und verschärft sich noch durch Entmutigung, Angst, Ärger, Depression und Enttäuschung durch den Patienten selbst oder durch andere. Dies ist eine Gefahr, wenn vorschnell zu optimistische Hoffnungen gemacht werden.
- b) Bei kleineren Veränderungen im z.B. neurotischen Prozeß können sich alle Sekundärmanifestationen und Konsequenzen ändern so gut wie sie schrittweise beurteilt werden.
- c) Schließlich, wenn Veränderung und Reifung Hand in Hand arbeiten, gehen Umwälzungen im zugrundeliegenden, z.B. neurotischen Prozeß vor sich, aus denen der Patient endlich auftaucht — Dieses gute Ergebnis mag sich aber unter Umständen erst nach Jahren zeigen. Folglich müssen wiederholt Nachuntersuchungen durchgeführt werden von verschiedenen Beobachtern und über Jahre hinaus.

4. Diagnostik

4.1. Nosologische Klassifikation

Die Brauchbarkeit der herkömmlichen nosologischen Klassifikation der Diagnose karikiert Conrad (1959) folgendermaßen:

"Der Fall eines Beziehungswahns bei Verstimmung nach einer Entlobung bei einer Frau mit einer Struma würde vielleicht... in Göttingen als beginnender schizophrener Schub diagnostiziert, während er in Tübingen mehrdimensional als sensitiver Beziehungswahn bei schizoider Konstitution und Basedowoid aufgefaßt würde, in Heidelberg vielleicht als Untergrunddepression,

in Berlin-Ost als "affektvolle Paraphrenie" im Sinne einer scharf definierbaren heredodegenerativen Einheit, in Zürich als endogene Psychose bei Schilddrüsenerkrankung, in Bonn als paranoid gefärbte endoreaktive Dysthymie, in Hamburg als cyclothyme Depression mit paranoiden Wahneinlagen und in Frankfurt als Folge einer gestörten Daseinsordnung, also als eine Form des Scheiterns auf dem Lebensweg."

Derartige D i f f e r e n z e n in der D i a g n o s t i k auf Grund verschiedener Schulmeinungen und unterschiedlicher Begriffsbestimmungen sind aber nicht nur im deutschsprachigen Raum zu beobachten, sondern lassen sich auch zwischen einzelnen europäischen Ländern sowie (im weitesten Sinne) transkulturell nachweisen, was von Kendell et al.(1974) im Überblick zusammengestellt und durch eine eigene englisch-französisch-deutsche Studie belegt wurde.

Alle multicentred controlled clinical trials(Kapitel I) bemühen sich letztendlich um eine Vereinheitlichung der Diagnose.

"Ein diagnostisches Klassifikationssystem ist dann brauchbar, wenn es allgemein verbindlich ist, von allen Benutzern in gleicher Weise — das heißt unter Zuhilfenahme eines Begriffscommentars — benutzt wird und zum Zweck der fortlaufenden empirischen Überprüfung mit Dokumentationen in der Syndrom-Ebene und in der Merkmals-Ebene verknüpft wird." (Hippius, 1970)

4.2. Mehrdimensionale Diagnostik

Essen-möller (1961) und in der deutschsprachigen Literatur Zeh (1962) haben Lewis' erste Ansätze (1934) zu einer solchen multidimensionalen Diagnostik aufgegriffen und ihnen zum Durchbruch verholfen. Es handelt sich dabei um "die Abbildung des Patienten auf mehreren Dimensionen, z.B. Syndrom, Verlauf, Akuität, Ätiologie und Primärpersönlichkeit" (von Cranach, 1974).

Ähnlich brachten, laut Schulze (1968), Vorstellungen einer symptomgerichteten Therapie, wie sie von Freyhan (1957,1959), Hertrich (1965), Hippus (1958,1960, 1961) und anderen entwickelt wurden, einen echten Fortschritt und ermöglichten einerseits eine nach klinischer Wirkungsintensität geordnete Einteilung der Pharmaka und andererseits eine gezieltere Anwendung. Die Festlegung der Indikationssymptome bereitete allerdings erhebliche Schwierigkeiten.

Die von Freyhan 1955 entwickelte Konzeption der sogenannten Zielsynonyme (Target Symptom s), die vor allem für die somatotherapeutische Indikationsstellung wegweisend geworden ist, habe sich, nach Angst (1969), allgemein verbreitet. Nach Freyhan selbst sollen diese Zielsynonyme keine isolierten Inseln in einem nosologischen Vakuum darstellen, sondern im Gegenteil innerhalb des Rahmens der diagnostischen Einheiten angewandt werden.

4.3. Drei Modelle

Diagnostische Krankheitsmodelle weisen für Forschung, Therapie und Theorie die Richtung.

Das typologische Modell ist wohl das gebräuchlichste: Es beschreibt Krankheitsbilder wie Schizophrenie, manisch-depressive Psychose... und meint, in jedem eine klinische Einheit mit spezifischer Ursache und Therapie zu sehen. Aber die Validität ist nicht gegeben, oft fehlen angemessene Erklärungen psychiatrischer Daten.

Folglich sollten auch die beiden anderen Modelle, das dimensionale und das gemischt typologisch-dimensionale beachtet werden (Strauss,1973):

Es sei schwierig, ohne definitivere Validität eines gegebenen diagnostischen Systems, bzw. ohne präzisere Kenntnis der zugrundeliegenden Struktur psychiatrischer

Daten, zu wissen, welches der diagnostischen Modelle letzten Endes am brauchbarsten sein werde. Die Typologie jedoch scheine unberechtigterweise viel zu stark akzeptiert worden zu sein und auch die dimensionalen Modelle dürften, nach Strauss, wohl mehr versprechen als sie bisher zu realisieren vermochten.

Hempel (1967) meint, in der Entwicklung einer Wissenschaft führe der Weg vom Kategorisieren zur dimensionalen Orientierung und so gewannen auch in der Psychiatrie die dimensional Konzepte immer mehr an Gültigkeit und dadurch an Bedeutung.

In der Beschreibung neuer Variablen allerdings stehen die typologischen Modelle an erster Stelle. Minmal beschrieben, können die typologischen Kategorien in dimensionaler Hinsicht präzisiert werden. Es müßte ein dimensionales Konzept entwickelt werden, das einfach und umfassend genug sei um brauchbar zu sein, das heißt ein System mit "definierten Segmenten". Die größere Genauigkeit und breitere Anwendbarkeit eines solchen Systems würden somit die Basis bilden für eine bessere psychiatrische Diagnose, Behandlung und Forschung.

Das gemischte Modell versucht die Vorteile des typologischen und des dimensional zu vereinen: es trägt der wissenschaftlichen Notwendigkeit und dem menschlichen Bedürfnis nach Kategorisieren Rechnung, übersieht aber dennoch nicht die große individuelle Unterschiedlichkeit.

Conrad (1959), Katz (1966), Kety et al. (1968) und Klein (1967) und andere haben durch unterschiedliche Wertlegung das gemischte Modell abgewandelt und versucht, dieses Modell trotz seiner Komplexität für die psychiatrische Diagnostik zugänglich zu machen.

4.4. Diagnose - Typen

Mit Hilfe zweier Methoden versucht man (Pichot, 1966) das Problem der Symptomdefinition beim Diagnostizieren zu lösen: einmal durch Aufstellen

- a) stereotyper Diagnosekriterien
- b) beobachteter, oder
- c) empirischer Diagnosetypen -

zum anderen aber durch eine sogenannte automatische Diagnostik,

das heißt die Zuordnung erfolgt nach weitestgehender Annäherung der Symptomatik des Patienten an eine der möglichen vorher aufgestellten und gelisteten Diagnosen.

Auf Grund zweier Versuche von Overall und Hollister (1963) scheint die empirische Diagnose aufstellung die effektivste in der Psychopharmakologie zu sein.

Kielholz und Poeldinger (1968) richten sich beim Diagnostizieren nach folgenden drei Prinzipien:

- a) nosologische Klassifikation
- b) phänomenologische Klassifikation (in Syndromen)
- c) qualitative und quantitative Wertbestimmung der individuellen Symptome

Schulze (1968) schließt sich dem an: "Die Anwendung der zur Verfügung stehenden Mittel erfordert die Berücksichtigung symptomatologischer, syndromatologischer und nosologischer Gesichtspunkte und ihrer Wechselbeziehungen, die ständige Beachtung des Krankheitsverlaufs und der von der Persönlichkeit des Patienten bestimmten Reaktionen."

Die Diagnose ist fundamental in der Kommunikation über den Patienten, in klinischen Diskussionen unter Psychiatern, im Vergleich von Forschungsergebnissen und um die Zuweisung des einzelnen Patienten zur optimalen Therapie zu ermöglichen (Hippius, 1970).

Es ist wichtig, daß die Diagnose zuverlässig und gültig sei. Kreitman (1961) meint, daß, je zuverlässiger die Diagnose, desto größer die Übereinstimmung der Psychiater sei, die dergleichen Patienten untersuchen. (Kerry und Orme, 1972)

Der einfachste und konventionellste Weg um zu einer Diagnose zu kommen, sei, nach Gurland et al. (1972), der über ein strukturiertes Interview und das Zurateziehen des Diagnostic manual. Ein anderer Weg führe über die Computerdiagnose, zu der man durch vorcodierte Items aus den strukturierten Interviews über decision tree oder statistische Modelle gelange. Die dritte Möglichkeit schließlich gehe über die psychopathologischen Symptome, die, individuell geprüft, geclustert würden.

III) EINFLUSS UNSPEZIFISCHER FAKTOREN VON SEITEN DER VERSUCHSPERSON

1. Soziographische Daten

Bei der Erprobung psychotroper Substanzen müssen zwei Faktoren beachtet werden (Shepherd et al., 1968):

- a) Variablen, assoziiert mit der spezifischen, psychodynamischen Wirkung einer Substanz (einschließlich Dosis, Anwendungsmodus, Wirkungsdauer...)
- b) Unspezifische Wirkungen, die in fünf Kategorien eingeteilt werden:
 - 1) Placebo-Effekt
 - 2) Einfluß des Therapeuten (u.a. im Verschreiben eines Medikaments)
 - 3) Einfluß dessen, was "normale" Versuchspersonen und Patienten, die das Medikament einnehmen, charakterisiert
 - 4) Situations- oder Milieueinfluß, in dem das Medikament gegeben wird
 - 5) Interaktion des Medikaments mit anderen Behandlungsformen

Sheard (1963) erweitert sie noch um einen Punkt:
die Arzt - Patient - Beziehung.

Auf die Komplexität der einen Behandlungseffekt beeinflussenden variablen verweisen auch Patterson und Rickels, 1965. Patterson (1963) unterscheidet Placeboeffekte, Milieu-Interaktionseffekte zwischen Patient und Pharmakon und schließlich spezifische Effekte des Pharmakons selber. (Angst, 1969)

1.1. Genetik, Heredität, Geschlecht, Rasse...

Von Deisenhammer et al. (1967) wurde die Abhängigkeit einer Reizbeantwortung, so auch eines medikamenteneffekts, aufgeschlüsselt nach seinen Teilkomponenten, von der Ausgangslage und dispositionellen Faktoren, bestätigt, das heißt der Einfluß der aktuellen, k o n - s t i t u t i o n e l l mitbedingten Reaktionslage. So will z.B. auch die Konstitutionsforschung zeigen, daß die verschiedenen Körperbautypen verschieden auf die Therapie mit neuroleptika ansprechen. (Angst, 1969) G e n e t i s c h e F a k t o r e n bestimmen notwendigerweise, aber nicht hinreichend die Bedingungen und so wird man folglich für verschiedene z.B. schizophrene Patienten unterschiedliche Grade von genetischer und psychologischer Determinierung finden. (Goldberg et al., 1966) La Du (1967) nimmt außerdem an, daß "hereditary variations of the genetic material cause variations in the amount or structure of specific proteins and, in turn, the resulting modified proteins may lead to variations in drug response."

Als weitere Beobachtung ist festzuhalten, daß R a s s e n d i f f e r e n z e n durch Umwelteinflüsse größer sind als Unterschiede im Geschlecht (Goldberg et al., 1966). Nach van (1969) sprechen allerdings Männer merklich besser auf Placebo an als Frauen, im Gegensatz zur aktiven Medikamententherapie, bei der Frauen signifikant höher liegen in ihrer Reaktion als Männer. (Angst, 1969; Cole, 1966; Goldberg et al., 1966; Klerman et al., 1964; Pereth et al., 1964) Neger und Weiße reagieren eher auf Medikamente als auf Placebo; bei aktiver, medikamentöser Behandlung ist kein Rassenunterschied zu verzeichnen; aber bei Placebo sprechen Neger besser darauf an als Weiße. Goldberg et al. (1966) folgern daraus, daß die mit höherem Stressfaktor Beladenen (Männer und neger) die Placebo-responder seien,

während jene, die mehr durch den genetischen Faktor belastet sind (Frauen und Weiße) die aktiven Medikament-responder seien.

Und Beecher (1960) konnte seine Hypothese erhärten, daß Schmerz als Folge eines pathologischen Geschehens wesentlich intensiver Stress und Angst hervorrufe als experimentell erzeugter Schmerz. von Rickels et al. (1967) wurde die Bedeutung von Angst und Depression für die medikamentöse Behandlung und deren Erfolg bestätigt.

Von den soziographischen Daten zählen aber nicht nur Genetik, Heredität, Geschlecht und Rasse bei der unterschiedlichen Antwort auf Medikamente, sondern auch Alter, Gewicht... (Schwartz et al., 1973; Joyce, 1959) Nach Angst (1969) soll zwar das **A l t e r** des Patienten nicht mit dem Behandlungsergebnis korrelieren, in einer Untersuchung aber (Greenblatt et al., 1962) sprachen jüngere Kranke signifikant besser auf die Therapie an als ältere.

Korrelationen sollen weiterhin bestehen zwischen Behandlungserfolg und Krankheitseinsicht, Einstellung zur Medikation, Motivation (bei Arzt und Patient), "Abhängigkeit", Hypochondrie und somatische Fixierung, Suggestibilität, Erwartungen an den Arzt... Gewohnheiten, Jahreszeit und Gruppenzusammensetzung spielen ebenfalls eine Rolle. (Schwartz et al., 1973; Bradford Hill, 1951; Denber und Bente, 1967; Liberman, 1967; Joyce, 1959; Uhlenhuth et al., 1966; Angst, 1969; Pichot, 1968; Shepherd et al., 1968)

1.2. Krankheitsanamnese

Weiterhin haben Einfluß (Schwartz et al., 1973; Wheatley, 1967; Kubie, 1973; Shepherd et al., 1968; Joyce, 1959; Uhlenhuth et al., 1966): Krankheitsart, -schwere, -verlauf und -dauer, Diagnose, Grad und Art der Psychopathologie, geschichtlicher Hintergrund, gegenwärtiger

Zustand, Art der Beschwerden und Klagen, Medikament-wirkung, Art und Länge einer Psychotherapie (Individual-, Gruppen-, oder Familientherapie), Prämedikation und Interaktion von medikamentöser Therapie mit anderen psychosozialen Behandlungsformen...

Früherkrankte sprechen weniger gut auf eine Therapie an und zeigen rascher Rückfälle, ebenso vermindern frühere Hospitalisierungen und frühere Episoden den therapeutischen Erfolg. Im übrigen sei er, laut Angst (1969), vom Verlaufstyp der Psychose abhängig; akute Psychosen und wellenförmig verlaufende sprechen besser an. Je länger die Erkrankung dauert, umso ungünstiger ist selbstverständlich das Therapieergebnis.

Lehmann (1964) beobachtete auch eine Korrelation zwischen Personen, die auf der Neurotizismus-Skala des „PI hoch stehen und jenen, die Symptome auf einer Check-list angaben, nachdem sie eine pharmakologisch unwirksame Substanz eingenommen hatten.

1.3. Erziehung, Bildung...

Auch Angst (1969) fand die alte klinische Erfahrung bestätigt, daß die prämorbid Persönlichkeit mit dem Behandlungsverlauf korreliert; hingegen sei die Rolle der I n t e l l i g e n z ungesichert. (Denber und Bente, 1967)

K u l t u r , Ideologie, Erziehung, Bildung, Beruf und sozio-ökonomisches Niveau sollen ebenfalls beeinflussend wirken auf die Antwortbereitschaft der Versuchspersonen auf psychotrope Substanzen. (Schwartz et al., 1973; Wheatley, 1967; Denber und Bente, 1967; Uhlenhuth et al., 1966)

Eine Reihe von Autoren hat bestimmte Persönlichkeitsvariablen wie "thinking introversion", in Beziehung gesetzt zur Wahl des Medikaments durch den Arzt und seine Einstellung zur Therapie. Caine (1970), Smail (1970)

und Caine und Leigh (1972) berichten von einem weiteren Versuch "direction of interest", daß, mehr im Hinblick auf ein Interesse an der "external" als an der "internal world" von Gedanken und Gefühlen, eine Beziehung gefunden wurde des Verhaltens des Personals zum Patienten, seiner Symptomatologie und seinen Therapieerwartungen. Und eine dritte Variable, "convergent - divergent thinking", sagt aus, ob auf eine einzige Lösungsmöglichkeit eines Problems hingearbeitet wird oder ob nach mehreren möglichen Lösungen geforscht wird. (Caine et al., 1973)

2. Versuchspersonen: Typ A und B

2.1. Extraversion — Introversion

Die Variabilität der Antwort auf Chlorpromazin (einmal beruhigend, zum anderen ängstlich erregend), ließ Heninger et al. (1965) auf Differenzen in der Persönlichkeitsstruktur derer schließen, die das Medikament einnahmen. Auf Grund früherer Studien werden zwei Gruppen von Versuchspersonen unterschieden:

T y p A sei extravertiert, athletisch, mit niedrigem Angstniveau, und reagiere mit medikament-induzierter Sedierung und psychomotorischer Verlangsamung; während **T y p B** introvertiert sei, intellektuell, mit hohem Angstniveau und mit Entspannung reagiere.

2.2. "ego threatening"

Sarwer-Foner stellte 1960 die Hypothese auf, daß die psychomotorische Hemmung hervorrufoende medikamentwirkung "ego threatening" sei, da sie mit den Aktivitäten interferiere, die von den Patienten als Abwehrmechanismen benutzt werden gegen zugrundeliegende Konflikte. (Ban, 1969)

Eysenck (1963) nahm an, daß "extroverts were characterised by strong inhibition and weak excitation, while introverts showed the opposite tendency". Er fordert, daß "stimulant drugs increase excitation and therefore have an introverting effect, while depressant drugs increase inhibition and so exercise an extroverting effect."

2.3. "Athleten" — "Ästheten"

In einer Untersuchung über die Interaktion von Persönlichkeit und Medikament fanden DiMascio et al. (1961), daß beide Gruppen, (Typ A und B), in ähnlicher Weise auf psychotomimetische Medikamente antworteten, außer daß die "Athleten" mehr physiologische Veränderungen zeigten und sich selbst als ziemlich ängstlich beurteilten, während die "Ästheten" "underwent more cognitive impairment" und sich als weniger ängstlich bezeichneten.

3. Einfluß von Milieufaktoren

3.1. Soziale Faktoren

Auch die Beziehung zwischen der sozialen Umgebung, in der der Patient behandelt wird, und der Effektivität der medikamentösen Therapie ist wichtig. San (1969) spricht von vier möglichen Beziehungen:

- a) Die Medikamentwirkung ist unabhängig vom Milieu.
- b) Die Wirkung wird durch den milieufaktor gesteigert (a d d i t i v e Beziehung).
- c) Die Medikamentwirkung verhält sich reziprok zum milieufaktor (einfache bzw. O r d i n a l Beziehung)
- d) Es handelt sich um eine **negative** Interaktion (multiplikative oder disordinale Beziehung)

Als soziale Faktoren kommen in Frage: soziale Anpassung, Trennung des Patienten vom pathogenen milieu; im Krankenhaus bzw. in der Community: Beziehung zwischen Patienten, Ärzten und Personal — allerdings sollten krankheitsbedingte Erscheinungen nicht mit "Anstaltsartefakten" (Panse) verwechselt werden (Pichot, 1968; Shepherd et al., 1968).

Nach Angst (1969) scheint sich zur Beurteilung der milieuvariablen die t h e r a p e u t i s c h e C o m m u n i t y als besonders wirksam zu erweisen, da sie der normalsituation am ehesten entspricht. noch wirklichkeitsnäher läßt sich der Einfluß von Milieufaktoren auf die medikamentantwort aus der Sicht des Hausarztes studieren. Denn Arbeit und Leistung eines Patienten wirken sich auf die Effektivität der Therapie aus, was ja beim hospitalisierten Patienten wegfällt. (Wheatley, 1967)

3.2. Rollenverhalten

Laut Lipman (1967) dürfte die Meinung von den therapeutischen und experimentellen Rollen des Arztes eine Funktion der s o z i a l e n K l a s s e des Patienten sein. Sozial tiefer stehende Patienten erwarten eher Pillen, Sympathie und eine optimistische Einstellung, während Patienten der Mittelschicht ihre Probleme mehr psychologischen als somatischen Ursprungs sehen, psychotherapeutisch besser orientiert sind und so auf medikamente besser ansprechen, die in einem mehr skeptischen Rahmen gegeben werden. Beste Erfolge wurden mit enthusiastischen Ärzten erzielt, wobei Arzt und Patient aus den unteren Schichten stammten — im Gegensatz zu den mehr skeptischen Ärzten, die eher der oberen Schicht angehören.

3.3. Strukturierung der Testsituation

Jede Versuchsperson strukturiert ihre eigene Testsituation, soweit sie nicht für sie bereits physiologisch durch ein Medikament strukturiert ist (Lehmann und Knight, 1960).

Beim Wiederholen einer Testsituation wird die **T e s t - e r f a h r u n g** der Versuchsperson beeinflusst von

- a) dem Lerneffekt,
- b) spontanen physiologischen und psychologischen Schwankungen (Müdigkeit, metabolischer und endokriner Rhythmus), und der äußeren Umgebung (Wetter...),
- c) der spezifischen Testsituation mit ihrer Bedeutung für den Probanden, und
- d) den Lebenserfahrungen der Versuchsperson, ihrer Einstellung zu Experiment, Arzt und Situation.
(Lehmann und Knight, 1960)

Wie jede therapeutische Bemühung ihre Folgen hat, ob günstig oder ungünstig, so hat sie auch ihre tiefgreifenden und veränderlichen Wirkungen auf Familie, Freunde und Mitarbeiter... und deren Beziehung zum Patienten. Das wird noch dadurch kompliziert, daß der Patient sich ändert, das heißt, daß er im Lauf der Therapie "ein anderer" wird als er vor Beginn war. Alles, was sich während einer längeren psychiatrischen Behandlung in einer Familie an Ressentiments... angestaut hat, bricht dann oft plötzlich über den Patienten herein, sobald er sich zu bessern beginnt — und wirft ihn unter Umständen wieder in seine Krankheit zurück. Von der nosologischen Klassifikation unabhängig ist die Angst vor dem Sich-Ändern, dem Gesund-Werden und davor interpretiert zu werden, sei es treffend oder ungenau, gewohnt oder überraschend... All dies beeinflusst die Behandlung eines jeden Patienten und will beachtet sein (Kubie, 1973).

IV) EINFLUSS DES THERAPEUTEN

1. Stellung des Arztes

1.1. Charakteristika des Therapeuten und seine Einstellung zur Medikation

Immer mehr Bedeutung wird den Charakteristika des Therapeuten zugemessen, die sich auf Verlauf und Ergebnis der Behandlung auszuwirken vermögen, Charakteristika wie soziale Stellung, Interessengebiete, andere Persönlichkeitsfaktoren, sein Verhalten gegenüber den von ihm angewandten Behandlungsmethoden. (Wittenborn und May, 1965)

Nach Rickels (1965) komme es sehr auf die ärztliche Haltung an: Am besten wirke sich eine positive, warme, angepaßte therapeutische Einstellung aus, die Mitgefühl und Verstehen für die Probleme des Patienten einschließe. Für Antidepressiva beispielsweise ist eine positive Einstellung des Arztes der medikamentösen Behandlung gegenüber im allgemeinen eher korreliert mit Symptombesserung, als eine negative oder skeptische Haltung. In ähnlicher Weise wird die Drop-out-Rate signifikant beeinflusst durch die Skeptik oder den Enthusiasmus des Therapeuten (Wittenborn und May, 1962). Die Überzeugung des Arztes von der Wirksamkeit seiner Therapie und von der Behandlungsfähigkeit seines Patienten, sowie die Interaktion der Arzt - Patient - Variablen in der Situation des Medikamentenverordnens haben Einfluß auf den Therapieausgang. (McNair et al., 1967; Lipman, 1967; Engelhardt und Margolis, 1967; Sheard, 1963) Nach Wheatley (1967) werden die besten Therapieergebnisse erzielt mit optimistischen Ärzten und optimistischen Patienten, schlechtere Resultate mit indifferenten Ärzten und Patienten, die schlechtesten mit pessimistischen Ärzten (vor allem in der Behandlung von Phobien, weniger von neurotischen Depressionen).

1.2. Psychiater, Chemotherapie und Autorität

Was die Einstellung des Arztes speziell zur Chemotherapie betrifft, so lassen sich vier Gruppen von Psychiatern unterscheiden (Feldman, 1956):

- 1) jene, die auf die Chemotherapie schwören
- 2) die eine konservative Einstellung der Medikation gegenüber haben
- 3) die die Medikamente teilweise verwerfen
- 4) die völlig gegen Chemotherapie eingestellt sind.

Klerman et al. (1960) erhielten daraufhin eine positive Korrelation zwischen der Zeit, die die Patienten auf medikamente verwandten, und dem A u t o r i t ä t s -
-Score der Persönlichkeitsskala:

Je autoritärer der Psychiater sei, desto bereitwilliger verordne er medikamente.

Aber: manche Therapeuten erreichen gerade dadurch bessere Resultate!

2. A- und B- Therapeuten

Einige Studien von Whitehorn und Metz (1962) haben sich mit der Differenzierung von zwei Typen von Therapeuten befaßt: Die eine Gruppe von Psychiatern, die A - T h e -
r a p e u t e n, erzielten — voraussagbar — hohe Erfolgsraten in der Behandlung von S c h i z o -
p h r e n e n, während die andere Gruppe, die B -
T h e r a p e u t e n, bei dergleichen Patienten-
kategorie mißerfolge zu verzeichnen hatten. A - Thera-
peuten gelang es, laut Whitehorn, in eine vertrauens-
volle Beziehung zu ihren Patienten zu treten und die
Bedeutung ihrer Probleme unter dynamischen Gesichtspunkten zu begreifen. Die B - Therapeuten andererseits
neigten dazu, sich direktiv oder passiv permissiv
zu verhalten, sich auf die Psychopathologie zu be-
schränken und das Verhalten der Patienten höchst

unpersönlich zu interpretieren. A- und B - Therapeuten konnten mit Hilfe der Strong Vocational Interest Blank differenziert werden...

Durch McNair et al. (1962) wurde der A - B - Variablen noch eine weitere Dimension hinzugefügt: Sie konnten nämlich den genau entgegengesetzten Effekt aufzeigen, wenn es sich um n e u r o t i s c h e P a t i e n t e n handelte, wobei die B - Therapeuten in der Behandlung von Neurotikern signifikant erfolgreicher waren als die A - Therapeuten.

Wie von Rickels und Cattell (1969) erhofft, sprechen die Patienten der Gruppe I - Psychiater (= A-Therapeut) signifikant besser auf Medikamente an als auf Placebo, während dies für Gruppe II - Patienten nicht zutraf.

Was hat es zu bedeuten, daß die A - Therapeuten ein wesentlich besseres Verhältnis zu ihren Patienten hatten als die B - Therapeuten? -

Es mag eine Abwehrreaktion darstellen, weil sie sich mit ihnen im Grunde gar nicht verbunden fühlen; oder es mag einfach eine Überbewertung sein, die zu ihrer mehr extravertierten Persönlichkeit in Beziehung steht.

Auf der Basis dieser Studien haben eine Reihe von Autoren eine Interaktion zwischen der A - B - Therapeuten - Variablen und der Diagnose im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg angenommen. (Carson, 1967; Chartier, 1971; Razin, 1971)

3. Psychologische und psychodynamische Überlegungen zur Arzt - Patient - Beziehung

Der Arzt tritt in eine Testsituation mit einem ziemlich starren "internal model" des Patienten. Da er aber die Tests kennt, kann er sich anderen Beobachtungen widmen, z.B. wie der Proband auf das Experiment reagiert.

Ein zweiter Aspekt einer Testsituation ist, daß auch

die rein subjektiven und situativen Antworten des Patienten in einer **dauerhaften Form** festgehalten werden sollen; dieser Beschränkung muß sich der Arzt bewußt sein. (Harty, 1972)

Zu jedem Zeitpunkt im Laufe der Beurteilung hat der Arzt ein ganz spezifisches "**i n t e r n a l m o d e l**" von seinem Patienten. Der erste stereotype Eindruck vom Probanden wird durch jede weitere Beobachtung **au**gewandelt, je nach der Sensitivität des Arztes und seiner Fähigkeit, seine Hypothese über diese neuen Aspekte in Beziehung zum schon bestehenden Bild vom Patienten zu prüfen.

Mit Hilfe der eigenen "**Sprache**" versucht der Arzt als eine erste Annäherung, das Bezugssystem vom Verhalten des Patienten und seiner inneren Erfahrung darzustellen. Dabei erleichtern wahrscheinlich ein ähnlicher kultureller Hintergrund von Arzt und Patient, eine ähnliche soziale Stufe, entsprechende Erziehung und weitere den Ausdruck beeinflussende Faktoren das Aufstellen eines akkuraten Modelles von der Person des Probanden.

Je größer allerdings die Möglichkeiten, Stereotypen und Vorurteile abzubauen, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit von Fehlinterpretationen. Tatsächlich wurde festgestellt, daß bei vermehrter Information die Genauigkeit keineswegs ansteigt, sondern gleichbleibt, während das Vertrauen des Arztes in sein Urteil beachtlich zunimmt.

Nach Harty (1972) sei eine teilweise und zeitweise **I d e n t i f i k a t i o n** mit dem Patienten notwendig, die die Fähigkeit zu kontrollierten und reversiblen Regressionen erfordert, nicht nur in Bezug auf Ichfunktionen, sondern auch auf Objektbeziehungen. Neben angstbeladenen Beziehungen zu unbestimmten Ichbindungen, existiere eine Reihe von Faktoren, die die Fähigkeit vermitteln, konstruktiven

Zugang zu gewinnen zur "i n t e r n a l r e p r e -
s e n t a t i o n o f a n o t h e r". Dazu gehören:

- a) das Verbot des Überich gegen die notwendige Regression,
- b) die strenge Forderung, gegen psychosexuelle Entwicklungen anzukämpfen, und
- c) das Gebot, die eigenen mit den Motivationen des anderen in Einklang zu bringen.

Der Arzt müsse also die "Sprache" des Patienten lernen, die persönliche Bedeutung von Bildern, Wünschen, Phantasien, Verhaltensweisen..., in denen der Proband s e i n e Version von menschlicher Erfahrung ausdrückt. (Harty, 1972)

V) PLACEBO

1. Gesamtantwort des Patienten: additives und inter-aktives modell

Die meisten Autoren, die von kontrollierten Studien in der Psychopharmakologie berichten, gingen davon aus, daß die Gesamtantwort des Patienten einfach die Summe der pharmakologischen und der nicht-pharmakologischen Wirkungen, repräsentiert durch die Antwort auf Placebo, darstellt. In diesem a d d i t i v e n Modell müßte der pharmakologische Effekt konstant bleiben, ohne Rücksicht auf das Wesen oder das Ausmaß der nicht-pharmakologischen Wirkungen (Fisher, 1964). Der medikamenteneffekt könne leicht bestimmt werden durch Subtrahieren der Antwort der Patienten, die Placebo bekamen, von der Antwort der Probanden, die die aktive Substanz einnahmen.

Das i n t e r a k t i v e Modell, von Uhlenhuth et al. (1959) entworfen, zeigt auf, daß die Wirkung jeder Variablen sich wandelt mit der Änderung der Bedingungen einer jeden anderen Variablen.

post-
treatment
symptom
level

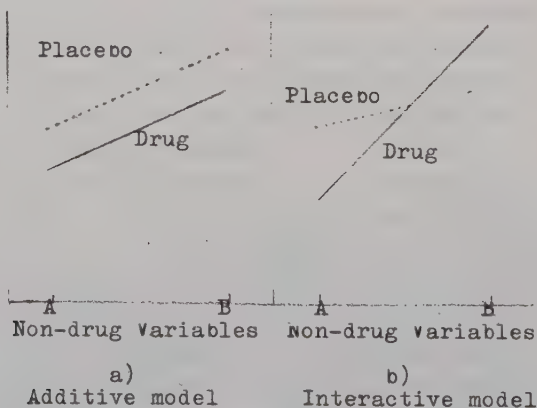


Abb. nach Uhlenhuth et al., 1966

2. Geschichtlicher Überblick

2.1. Vom mittelalter bis heute

Placebo ist zweifellos seit Jahrhunderten benutzt worden, von weisen Ärzten wie von Quacksalbern. Im mittelalter wurde der Name für eine Vesperandacht für den Tod gebraucht. Und im späten 18. Jahrhundert wurde es medizinisch genutzt als ein allgemein gültiges, aber unwirksames Medikament: "The commonplace method" in Quincy's Lexikon von 1787. Erst im beginnenden 19. Jahrhundert wurde der Name dazu verwendet, eine pharmakologisch inerte Substanz zu bezeichnen. (Shapiro, 1964)

Als eine der ersten arbeiteten Rivers 1908 mit Placebo (sogar im Doppelblind-versuch zur Bestimmung der Wirkung von Alkohol auf die Müdigkeit), und Hollingworth 1931, bei der Untersuchung psychologischer Effekte von Coffein. 1945 regte Pepper das Interesse an Placebo wieder an, und 1946 Gold "um pharmakologische Effekte von Suggestibilität zu unterscheiden und eine unbeeinflusste Beurteilung des Experimentergebnisses zu erhalten." (Meecher, 1955)

Aber erst nach der Einführung von Chlorpromazin erlebte Placebo seinen Höhepunkt in der Psychiatrie, bzw. es wurde ziemlich übertrieben und man benutzte den Ausdruck Placebo für alles, was man nicht einer spezifischen Medikamentenwirkung oder einer Behandlung zuschreiben konnte (Hönigfeld, 1964)

Während die Placeboeffekte zwar unspezifisch sind, so sind sie doch keineswegs unstrukturiert.

2.2. Heutige Begriffsbestimmung von Placebo

Heutzutage wird Placebo vom Kliniker (Shepherd et al., 1968) betrachtet als "...a psychological instrument in the therapy of certain ailments arising out of mental illness, or as a resource of the harassed doctor in dealing with the neurotic patient". Dem Forscher

gibt es ein theoretisches, statistisches Konzept in die Hand zur Eliminierung möglicher Faktoren, die vom einzelnen Patienten und Beobachter in die Untersuchung der Funktionsmechanismen von Medikamenten eingeschleppt werden. So repräsentiert Placebo jene Elemente in der Medikamentenwirkung, die der pharmakodynamischen Aktion nicht zugeschrieben werden können.

Lehmann versteht unter Placebo folgendes (1964):

"Originally, it referred only to a substance which unspecifically would remove existing symptoms. In an experimental context the term was extended to include emerging new subjective and objective phenomena, for instance drowsiness or muscular weakness. However, placebo effects might also consist in increased alertness or in increased muscular strength. Finally, placebo effects might only be detected through their influence on special test performances."

Außerdem wird die Forderung aufgestellt, Placebo müsse dem Verum identisch sein in Aussehen, Art der Verabreichung und in allen experimentellen Schritten.

Wolff (1946) behauptet weiterhin, daß Placebo als Symbol des Arztes tatsächlich sagen will: "Ich werde für Dich sorgen!" (Beecher, 1955)

2.3. Charakteristika

Trotz vieler Studien (Ban, 1969) bleiben die Beziehungen zwischen den Placebo-Charakteristika (Größe, Form, Farbe, Geschmack, Dosis, Häufigkeit der Anwendung, orale oder parenterale Verabreichung ...) und den Placeboeffekten widersprüchlich. Wenn Placebo oral gegeben wird, dann müssen die physikalischen Eigenschaften genau analog zu denen des aktiven Medikaments sein, einschließlich Text, Gewicht, Geruch ... Das gleiche gilt auch für Injektionen.

3. Faktoren, die die Placebowirkung beeinflussen

3.1. Persönliche, soziale und Milieufaktoren

Die die Medikamentenwirkung beeinflussenden Faktoren (Kapitel II - IV) treffen weitgehend auch auf den Placeboeffekt zu. Dabei muß vor allem die Beziehung von Placebo zu Heredität, An- oder Abwesenheit von Krankheit, Konstitution, Temperament und Umweltfaktoren beachtet werden.

Fantus meint, im Gegensatz zu Gold (1946), Versuchspersonen sprächen umso besser auf Placebo an je niedriger der Intelligenzquotient sei (Beecher, 1955). Wie bereits früher angedeutet, reagieren Männer stärker auf Placebo als Frauen (Goldberg, 1966), außerdem können die Antworten durch Stresssituationen gesteigert werden. Bei einem Therapieversuch in der Gruppe besteht eine hohe Korrelation zwischen Neurotizismus und Placebo-Antwort (Knowles und Lucas, 1960).

Auch wenn den Versuchspersonen bekanntgegeben wird, daß sie eine unwirksame Substanz erhalten, so zeigen sie dennoch positive Placebo-Antworten, die zweifellos auf den therapeutischen Enthusiasmus des Arztes und die positiven Erwartungen des Patienten zurückzuführen sind (Liberman, 1967).

Was die sozialen Gesichtspunkte betrifft, so erhält man im Placebo-Versuch unterschiedliche Ergebnisse, je nachdem, ob unter klinischen oder experimentellen Laboratoriumsbedingungen gearbeitet wird, ob in "hinteren Stationen" großer Nervenkrankenhäuser oder in kleinen, rein psychodynamisch orientierten Gruppen... (Ban, 1969)

Die Placebo-Antwort wird weiter beeinflusst durch den L e r n e f f e k t von Verum-Einnahmen, durch Gewöhnung und durch Suggestibilität (auch von Seiten der Mitpatienten: Ein Argument, weshalb neurologische und psychiatrische Klinik getrennt seien,

gehe darauf zurück, daß es vermieden werde, neurologische und psychiatrische Patienten zusammenzulegen, damit keine neurologischen Symptome auf die psychisch Kranken übertragen werden könnten.) (Hippius, 1974)

3.2. Prämedikation

Die P r ä m e d i k a t i o n (vor der Studie) und die Reaktion des Patienten auf diese Medikamente beeinflussen die darauffolgende placebo-Antwort nicht unbedeutend. War der Proband vorher auf eine aktive Substanz eingestellt, so fällt die Antwort auf Placebo sehr niedrig aus, im Gegensatz dazu, wenn der Patient auch vorher schon mit einer inaktiven Substanz behandelt worden war. Ein Placebo-Erfolg wird erreicht, wenn die Versuchsperson mit vorhergehenden Medikamenten gute Erfahrungen gemacht hat (und umgekehrt) — Je mehr Medikamente im Lauf des Lebens eingenommen worden sind, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer guten Erfahrung.

So beeinflussen also Chronizität und Anzahl der früher eingenommenen Medikamente die Placebo-Antwort. Daß dieser Effekt allerdings bei (im Versuch) mit aktiven Medikamenten behandelten Patienten ausblieb, war ein unerwartetes Ergebnis (Rickels et al., 1966).

3.3. Suggestibilität

Beecher (1955) ist der Meinung, der Placeboeffekt von aktiven Substanzen sei durch ihre aktive Wirkung maskiert; folglich beruhe die Wirkung des Morphin beispielsweise in erster Linie auf dem Placeboeffekt p l u s dem eigentlichen Medikamenteneffekt. Warum und wie Placebo im menschlichen Organismus wirkt, bleibt auf theoretische Spekulationen beschränkt...

Die S u g g e s t i b i l i t ä t aber ist wohl einer der komplexesten Faktoren.

Auf Grund eines Experiments von Steinbock et al. (1965) sei Suggestibilität (mit dem Press Test geschätzt), positiv korreliert mit der Abnahme von Anzahl und Schweregrad der präsentierten Symptome, vor allem zu Beginn der Placebo-Therapie; nach etwa zwei Wochen allerdings werde die Beziehung undeutlicher. Negative Korrelation bestehe zwischen Suggestibilität und Anstieg von auf die Placebogabe folgenden Symptomen. Auf Grund dieser Tatsache nehme man eine Generalisierung des therapeutischen Effektes an, bzw. eine Manifestation von Mißbilligung unter den nicht-suggestiblen Versuchspersonen.

Diethelm (in Beecher, 1955) vertritt die Auffassung, daß ein Mensch deshalb auf Suggestion reagiere, weil ihm etwas "vorgegaukelt" werde, was für ihn zur Wirklichkeit wird.

4. Placebo - reactor

4.1. Definition

1946 schlug Jellinek als erster das Konzept eines Placebo - reactor vor. "A consistent placebo reactor can be defined in two ways. He may be a person who responds to repeated placebo doses under the same circumstances; that is, with the therapist, environment, symptom, and type of placebo remaining constant. This has been the conception of a consistent placebo reactor in all of the investigations in the literature. A second and broader definition of a placebo reactor requires that a person responds to a placebo under different circumstances. In this conception the therapist,

environment, symptom, and type of placebo are systematically varied. This broader conception describes a generalized trait of placebo reactivity in which immediate and transient situational and personal factors would play only a small role. A generalized trait of placebo reactivity, if it exists, would be determined by enduring and underlying personality variables."
(Lieberman, 1967)

4.2. reactor — non - reactor

Joyce (1959) untersuchte sogenannte D u m m y - R e a k t i o n e n⁺ bei Medizinstudenten und fand, daß diejenigen Studenten die deutlichste Antwort auf inaktive Substanzen zeigten, die ziemlich hohe Werte auf der Autonomen Selbsteinschätzungsskala angaben und auf der Lernreuther Persönlichkeitsskala weniger selbstvertrauend schienen, weniger dominant, aber sozialer und extravertierter als non-reactors (Lehmann, 1964). Darin stimmt er mit Lasagna et al. (1954) überein.

⁺ "Dummy tablets may, of course, act as placebo, but, if they do, they lose some of their value as dummy tablets. They have two real functions, one of which is to distinguish pharmacological effects from the effects of suggestion, and the other is to obtain an unbiased assessment of the result of experiment."
(Gaddum, 1953)

Lasagna et al. (1954) fanden nämlich keine Unterschiede zwischen reactors und non-reactors in Geschlecht und Intelligenzquotient, dafür aber in Verhalten, Gewohnheiten, Erziehung und Persönlichkeitsstruktur. (Steinbook et al., 1965)

R e a c t o r s werden beschrieben als "immature persons dominated by impulsive and egocentric tendencies and inadequately controlled emotions... more dependent on outside stimulation than on their own mental processes,... somewhat anxious and happier in hospital than the non-reactor", der weniger abhängig ist und weniger auf sich selbst bezogen. (Lehmann, 1964)

Es wird behauptet, daß placebo - reactors nur mit Hilfe eines intensiven Interviews und psychologischer Tests erkennbar seien (Steinbook et al., 1965).

Laut Liberman (1967) können aber die Menschen nicht in Placebo - reactors und - non-reactors eingeteilt werden. Im Gegenteil scheinen zwar alle Menschen ein Potential zur Placeboreaktion zu besitzen; ob aber dann tatsächlich eine Reaktion zustande kommt, hängt von der Begünstigung durch Umweltreize ab und von persönlichen, vorübergehenden Faktoren, und nicht so sehr von Persönlichkeitszügen, die die einen Menschen besitzen und die anderen nicht.

Obwohl 30 - 50% der Versuchspersonen (Beecher, 1955) auf Placebo antworten in der Vielzahl von klinischen und experimentellen Situationen, so ist es doch wahrscheinlich, daß es in all den Situationen nicht dieselben 30 - 50% sind; denn das Reagieren wird unvorhersagbar durch die jeweils andere therapeutische Situation, durch die Unwahrscheinlichkeit der genauen Wiederholbarkeit der Situation.

Während also gewisse Persönlichkeitstypen wahrscheinlich in den meisten Fällen eher auf Placebo ansprechen, so können doch keine Voraussagen gemacht

werden über die jeweilige Antwort einer Versuchsperson in einem bestimmten Versuch, da auch die Antwortfähigkeit anscheinend ein komplexes Bedingungsgefüge und kein konstanter Faktor ist (Ban, 1969).

Wolf (1959) fand, daß ein Patient einmal stark auf Placebo zu reagieren vermag, jedoch immun sein kann für diese Wirkung bei anderer Gelegenheit. Nach Batterman und Grossman (1957) und Pannekoek (1957) kann ein reactor leicht und unvoraussagbar in einen non-reactor sich verwandeln.

Wenn andere Autoren zu dem Schluß kommen, es müsse konstante Placebo-reactors geben, so liegt das in erster Linie (neben mangelhaften Versuchsanordnungen) an ihrer Definition von "konstant". Sie geben sich zufrieden, wenn Placebo - reactors

- a) eine einzige Antwort in einer einzigen Situation zeigen;
 - b) vielfache Antworten auf eine einzige Dosis von Placebo geben; oder
 - c) Antworten auf viele Dosen desselben Placebo-Typs unter denselben Bedingungen von Symptom und Ort.
- (Lieberman, 1967)

Nach Klerman (1959, 1961) schließlich sind s t a r k und s c h w a c h reagierende Placebo-reactors zu unterscheiden, wobei erstere passive, nicht intellektuelle Menschen mit losem Denken und flatterhaftem Affekt sein sollen, während die schwach reagierenden placebo - reactors sensitiv, introspektiv und hochintellektuell seien (Linton und Lang, 1962).

Wenn auch keine Möglichkeit besteht, reactor und non-reactor vorher zu unterscheiden, so kann man doch wenigstens mittels psychologischer Methoden die reactors in p o s i t i v e und n e g a t i v e (letztere mit Nebenwirkungen!) unterteilen.

(Hippius, 1974) Hochneurotische Introvertierte sind positive, extrem neurotische Extravertierte dagegen negative Placebo-reactors. (Luoto, 1961, 1964; Lehmann, 1964)

4.3. placebo-prone — placebo-resistant

Der Parameter von Placebo-reactor gegenüber Placebo-non-reactor bezieht sich auf die gesamte Persönlichkeitsstruktur der Versuchsperson, während die Unterscheidung von placebo-prone und placebo-resistant auf unterschiedlichen Charakteristika bestimmter psychologischer Funktionen basiert. Folglich ist es z.B. durchaus möglich, daß in einem Placebo-reactor einige placebo-resistant - Faktoren vom Placeboeffekt getrennt sein wollen. (Lehmann und Knight, 1960)

Bestimmte psychologische Funktionen und Testverfahren sind stärker placebo-prone als andere; außerdem bringt jedes Individuum sein eigenes System von Einstellungen und Erwartungen mit in das Experiment und wird dementsprechend antworten, auch wenn es ihm und dem Arzt nicht bewußt wird (Lehmann, 1964).

Placebo prone - Funktionen schließen Reaktionen des autonomen Nervensystems ein und psychologische Funktionen, die eine bedeutende Integration erfordern: so wie Motivation, Emotionen und persönliche Aspekte schmerzlicher Erfahrungen. (Lehmann und Knight, 1960)

Nach allem Vorhergehenden ist festzuhalten, daß placebo-begünstigende Funktionen autonome und psychologische Funktionen beinhalten, während placebo-resistant Funktionen fundamentale, psychologische Prozesse darstellen, die nur ein Minimum an Integration verlangen. (Ban, 1969)

5. Unerwünschte Wirkungen von Placebo

5.1. Toxische Effekte

Placebo bewirkt nun nicht nur den erhofften therapeutischen Effekt, sondern kann auch toxische Wirkungen

haben. Der häufigste unerwünschte Nebeneffekt ist inhibitorischer Natur und besteht aus Benommenheit, Kopfschmerzen, Schweregefühl und Müdigkeit, Mundtrockenheit, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, Nausea, Syncope, Urticaria, angioneurotischen Oedemen, Miosis, Eosinophilie, extrapyramidale Symptome und Verminderung der Serumlipoproteine, während Cleghorn die Stimulation der adrenocorticalen Antwort aufzeigte, die auf Kochsalz-Injektionen folgte - wahrscheinlich als Sekundärreaktion auf die Angst, die durch die Injektion hervorgerufen wird. (Beecher, 1955; Lehmann und Knight, 1960; Ban, 1969)

5.2. Wiederholbarkeit

Trouton nahm an, daß die Abnahme der Placebo-Antworten bei wiederholter Anwendung das Ergebnis unzureichender Verstärkung sei, während der Anstieg der Placebo-Antworten nach Gabe einer wirksamen Substanz dem Erfolg der Nicht-Hemmung zugeschrieben wird.

Ob man nun den Placebo-Antworten das klassische Konditionierungsmodell zugrundelegen will oder operantes Konditionieren, oder ein cognitives und soziales Interaktionsparadigma - wichtig ist lediglich "the prepotent role of situational variables in interaction with personal prepositions in the elaboration of a placebo response" (Lieberman, 1967).

VI) MESSUNG DES THERAPIEERFOLGS

1. Meßmethoden

1.1. Historische Entwicklung

Trug Kraepelin die wichtigsten Daten der Krankengeschichte noch in "Zählkarten" ein, so war Adolf Meyer einer der ersten, der Meßskalen für den psychopathologischen Befund, "Behavior Charts", einführte.

Als erste Rating scale wurde 1915 die "Phipps Behavior Chart" entwickelt; 1922 entstand die Rating scale über das Verhalten von Krankenhauspatienten von Plant und die erste Faktorenanalyse wurde 1933 von Moore publiziert (Mombour, 1972; Pichot, 1968).

Mehrere Rating scales wurden in der Zeit von 1945 bis 1954 eingeführt, die meisten Dokumentationssysteme aber entstanden in den letzten 15 Jahren...

Sie zeigen allerdings einen recht unterschiedlichen Stand der Entwicklung und Prüfung. Und es werden leider aber auch immer nur Meßinstrumente neu geschaffen, statt daß die schon vorhandenen weiter entwickelt und an einer größeren Zahl von Versuchspersonen geprüft würden. (Shepherd et al., 1968; Mombour, 1972)

Im deutschsprachigen Raum ist diese Entwicklung der modernen Datenerfassung und Dokumentation, der Datenverarbeitung und Statistik entscheidend gefördert worden einestheils durch Lochnik (1963) und anderenteils durch die "Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie" (AMP, 1971). (Benkert und Hippus, 1973)

1.2. Definition

So war es vor allem die Forderung nach Gleichartigkeit der Datengewinnung in der Psychopharmakologie,

die zur Entwicklung einer Vielzahl psychometrischer Tests führte, die nach von Kerekjarto "als Reizreaktionsprüfungen definiert werden können, bei denen der Reiz ausreichend genau festgelegt und die Beurteilung der Reaktion standardisiert ist. Diese Voraussetzungen werden von strukturierten Testverfahren erfüllt, so z.B. von Rating scales. Sie alle zeigen das Fehlen oder Vorhandensein eines Merkmals oder geben auf einer mehrstufigen Skala seine Intensität und seinen Ausprägungsgrad an. Die Verfahren sind objektive Methoden im Sinne der Psychometrie, da verschiedene Auswerter zu den gleichen Ergebnissen gelangen müssen. Sie können meist öfter wiederholt werden, eignen sich daher auch für Längsschnittuntersuchungen und Verlaufskontrollen. Ihre Tauglichkeit richtet sich nach ihrer Objektivität, Reliabilität und Validität." (Pichot, 1968; Bergener und Freistein, 1972)

Pichot (1968) definiert folgendermaßen: "Les tests mentaux sont des situations expérimentales standardisées, servant de stimulus à un comportement. Ce comportement est comparé avec celui d'autres individus placés dans la même situation, permettant de classer ainsi le sujet examiné. Dans les échelles d'appréciation (rating scales) le principe est analogue, mais il existe deux différences importantes:

- a) La situation servant de stimulus au comportement n'est pas rigoureusement standardisée (il peut s'agir par exemple du comportement d'un malade au cours d'un entretien psychiatrique, ou dans sa salle d'hospitalisation) et
- b) le comportement du sujet est soumis à un jugement de l'observateur, alors que dans les tests il est enregistré objectivement, éventuellement même sans l'intervention de l'examinateur. C'est l'interposition de cet élément de jugement - ou d'appréciation - subjectif qui constitue l'élément central de la méthode."

1.3. Konstruktion und Gebrauch von Untersuchungsinstrumenten

1.3.1. Induktive Logik

Schon die Vielzahl der Variablen weist auf die Notwendigkeit der Anwendung statistischer Methoden. Dies wird noch unterstrichen, wenn man bedenkt, daß man in jedem therapeutischen klinischen Versuch mit psychoaktiven Substanzen nach den Gesetzen der induktiven Logik vorgeht, das heißt, daß man von einzelnen Mitgliedern einer Gruppe Schlußfolgerungen für die Gruppe als Ganzes zieht. Die wichtigste Art von Induktion, die benutzt wird, ist die statistische, was bedeutet, daß von einem begrenzten experimentellen Beispiel verallgemeinernd Schlüsse gezogen werden über Toxizität, therapeutische Aktivität usw. einer Substanz (Ban, 1969). Schließlich kulminiert die experimentelle Logik, die jedes Forschungsvorhaben beeinflußt, im statistischen Test der Hypothesen um das Ergebnis der Verhaltensänderung des Patienten zu erklären.

1.3.2. Methodische Vorüberlegungen

Shepherd berichtet 1968 über Arbeiten von Lorr (1960) und Wittenborn (1964), in denen auf die vielen Schwierigkeiten hingewiesen wird, die beim Gebrauch und bei der Konstruktion von Untersuchungsinstrumenten auftreten. Sie lassen sich in fünf Gruppen einteilen:

- a) Es muß in Betracht gezogen werden, unter welchen Bedingungen eine Beurteilung ausgeführt wird. In diesem Zusammenhang muß man sich entscheiden, ob der Patient nur beobachtet werden soll, ob mit oder ohne seinem Wissen, ob er dem vollständigen psychiatrischen Schätzverfahren unterzogen werden soll (einschließlich Interview), ob der Patient

allein sein wird oder nicht, ob Situation bzw. Interview formlos oder halbstrukturiert gestaltet werden sollen und wer die Schätzung und Beurteilung vorzunehmen hat...

- b) Die Reliabilität der Skala muß gesichert sein durch die Prüfung der Übereinstimmung verschiedener Teilskalen, durch die Inter-rater-Übereinstimmung und die Test-retest-Zuverlässigkeit.
- c) Vielleicht am wichtigsten ist die Validität der Skala, die erwiesen sein muß.
- d) Die Skala sollte sensitiv auf Veränderungen ansprechen, die durch Therapie oder Situation hervorgerufen werden.
- e) Und schließlich ist noch das Problem der Skalierung zu lösen. "...the number of intervals in a scale may be varied or graphic rating scales using a standard line can be used." (Lorr, 1960; Wittenborn, 1964)

Bei der ungeheuer großen Anzahl von Variablen, die beurteilt werden müssen, stellen sich u.a. noch folgende Fragen:

- a) Was beinhaltet eine psychologische Veränderung, welche Kriterien können benutzt werden, welche qualitativen und quantitativen Indices der Veränderung können ausgedacht und wie gemessen werden?
- b) Wie ist Besserung, bzw. Verschlechterung definiert?
- c) Welche Kriterien lassen sich aufzeigen für die Dauer der Veränderung und ihre Beziehung bzw. Abhängigkeit von post-therapeutischen Einflüssen?
- d) Wie läßt sich eine klarere Scheidung herbeiführen von symptomatischen Veränderungen und Veränderungen im zugrundeliegenden Prozeß? (Kubie, 1973)

Das Ziel aller Bemühungen zur Standardisierung des psychopathologischen Befundes ist es, zu einer reliablen und validen Diagnostik zu gelangen, (Mombour, 1972)

1.4. Einflüsse von seiten des Untersuchungsinstruments, des Beurteilers und der Versuchsperson

"Bei der zunehmenden Anwendung von Dokumentations-systemen und Beurteilungsskalen in der Psychiatrie wächst die Beschäftigung mit Fragen darüber, welche Bedeutung die im einzelnen auf den Skalen abgebildeten und dokumentierten Merkmale (Items) besitzen. Dazu ist es notwendig sich klarzumachen, daß sie Ergebnis eines Prozesses sind, der von der Beobachtung der Phänomene über deren Beurteilung als Merkmale bis zur Codierung auf einem vorgegebenen Merkmalsraster geht. In jeder dieser drei Phasen des diagnostischen Prozesses können Einflüsse von seiten des Patienten, der Merkmale, des Untersuchers und auch der Interaktion zwischen beiden wirksam werden, die die Zuverlässigkeit der dokumentierten Merkmale beeinflussen..." (Gebhardt und Helmschen, 1973)

Das Instrument der Wahrnehmung ist einzig die Persönlichkeit des Untersuchers, und wahrgenommen werden die Beziehungsfähigkeit des Patienten, seine unbewußten Ängste und Erwartungen in der aktuellen Situation und seine Fähigkeit, Deutungen seines Verhaltens konstruktiv aufzunehmen und darauf zu reagieren. (Kind, 1973). Die individuelle Schätzung der Ergebnisse durch den Arzt mag nach seinen eigenen Standardwerten gültig sein, aber das müssen noch keineswegs Standardwerte für die anderen sein — und tatsächlich variieren diese Standardwerte beträchtlich von Arzt zu Arzt. Unter diesen Umständen mag es ein beachtlicher Vorteil sein, die Daten einer Anzahl von Forschern zu vergleichen um zu einer Durchschnittsinterpretation der individuellen Ergebnisse zu gelangen (Wheatley, 1967).

In jedem Fall aber ist die K o m p e t e n z des Beurteilers äußerst wichtig (Lehmann et al., 1965), denn die Benützung einer Skala erfordert nicht nur Praxis, sondern auch Erfahrung im Interviewen. So schätzen beispielsweise junge und unerfahrene Beurteiler für gewöhnlich auf einem höheren Niveau von Abnormalität (von Cranach und Cooper, 1972). Paykel et al. (1973) wiesen in diesem Zusammenhang daraufhin, daß Unstimmigkeiten bestünden zwischen Selbsteinschätzung und der Beurteilung der Schwere der Krankheit durch den Arzt, vor allem wenn die Symptome und ihr Ausprägungsgrad zum ersten mal registriert würden. Die unterschiedliche Beurteilung werde durch systematische Elemente bedingt: Jüngere Patienten, mit neurotischen Störungen, hysterische und orale Persönlichkeiten neigen dazu, ihre Krankheit — verglichen mit dem Urteil des Psychiaters — überzubewerten, während psychotische Patienten eine besondere Neigung besitzen, sie geringer einzuschätzen...

Zwei Faktoren scheinen wichtig zu sein: einer ist mehr dauerhaft und hängt mit der Persönlichkeitsstruktur zusammen; der andere ist mehr vorübergehend und steht in Beziehung zur Ernsthaftigkeit der Krankheit. Außerdem muß die unterschiedliche Darstellung der Krankheit durch die Patienten beachtet werden... Es wäre jedoch eine Übervereinfachung, wollte man die Unstimmigkeit in der Beurteilung nur dem Probanden zuschreiben.

Diese Ergebnisse beziehen sich auf die erste Bestandsaufnahme während der Erkrankung.

Ganz allgemein warnen Paykel et al. (1973), daß dieses Nichtübereinstimmen, die Antwort-Sets, die Beurteilungsskalen und andere bestimmende Faktoren anzeigen, daß Vorsicht geboten sei bei Gebrauch und Auswertung

von meßmethoden aller Art. Jede Beurteilungsskala könne einige Bereiche gut, andere aber nur schlecht erfassen, sei aber immer den systembedingten Einflüssen ausgesetzt. Es sei deshalb auch wichtig, verschiedene meßmethoden zu verwenden und sie miteinander zu kombinieren...

1.5. Thematischer Inhalt der Untersuchungsinstrumente

Beurteilungsskalen können folgende Kategorien von Faktoren registrieren:

- a) Soziographische Daten (Geschlecht, Alter, Familiensituation, berufliche Stellung usw.)
- b) Persönliche Vorgeschichte (Dauer der jetzigen Beschwerden, Anzahl früherer Krankenhausaufenthalte, Familienverhältnisse in der Kindheit, usw.)
- c) Aktuelle psychische Symptome wie sie vom Arzt aufgrund eines Gesprächs erfaßt werden können
- d) Aktuelle körperliche Symptome
- e) Verhalten des Kranken im Krankenhaus (wenn er hospitalisiert ist)
- f) Verhalten des Kranken in seinem sozialen Milieu (wenn er ambulant behandelt wird oder aus dem Krankenhaus entlassen ist)

Obwohl bestimmte Untersuchungsinstrumente Variablen aus den verschiedensten Kategorien benutzen, sei die derzeitige Tendenz, so meinte Pichot 1968, homogene Skalen zu entwickeln.

1.6. Unterteilung der Untersuchungsinstrumente nach ihren Beurteilern

Die Untersuchungsinstrumente lassen sich in vier Gruppen unterteilen, je nachdem, wer sich ihrer bedient (Hamilton et al., 1960; Paykel et al., 1973; Pichot, 1968; Mombour, 1972):

- a) Die `self-rating-scales` und questionnaires fordern Ja/Nein - Antworten oder die Entscheidung zwischen häufig und selten; im übrigen entsprechen sie Jaspers "subjektivem Befund" (in Mombour, 1972)
- b) Die Beurteilung durch den Arzt, die sich, nach Pichot (1968), beispielsweise auf den psychischen und physischen Befund konzentriert, erfolgt mit Hilfe von Check - lists, detaillierteren Rating-scales oder standardisierten Interviews
- c) Wird die Beurteilung vom psychiatrischen Hilfspersonal durchgeführt, so dreht es sich hauptsächlich um das Sozialverhalten des hospitalisierten Patienten.
- d) Angehörige und Freunde schließlich beurteilen den Kranken in seinem Verhalten nach der Entlassung im gewohnten sozialen Milieu.

1.7. Informationsgewinnung

1.7.1. Mombours Einteilung der Untersuchungsinstrumente

Mombour (1972) ordnet die Meßmethoden zur Informationsgewinnung folgendermaßen:

- a) Die `Check-lists` fordern keine große Technik, sondern werden meist vom Personal benutzt als "Ward behavior". Symptome und einfache Verhaltensweisen werden aufgezählt — so wird zwar der "subjektive" und "objektive", selten aber ein umfassender psychopathologischer Befund aufgenommen.
- b) `Rating-scales` sind die am meisten verwendeten Meßmethoden. Sie beruhen auf einer freien Exploration, deren Länge jeweils festgesetzt ist. Die Rating - scales lassen sich gliedern in Untersuchungsinstrumente, die Teil eines größeren

Dokumentationssysteme zur standardisierten Aufzeichnung der gesamten Krankengeschichte sind, und in Untersuchungsinstrumente, die nur für den psychopathologischen Befund entwickelt wurden. Bei vielen Dokumentationssystemen ist der psychopathologische Befund wenig ausgearbeitet: geringe Differenzierung, keine Definition der Fachausdrücke, keine Scores, keine Reliabilitäts- und Validitätsprüfung...

- c) Untersuchungsinstrumente, die auf Grund eines standardisierten Gesprächs zwischen Arzt und Patient ausgefüllt werden, führen meist vom Allgemeinen zum Besonderen und erfassen somit einen großen Teil des psychopathologischen Befundes.
Grundsätzlich sind, nach Mombour (1972), standardisierte Interviews am besten geeignet für die Forschung, da gute Kontrolle und Vergleichbarkeit gewährleistet sind. Der Kontakt zu den Patienten sei nicht gestört...
- d) Schließlich seien noch die Untersuchungsinstrumente erwähnt, die nur einen Teilaspekt des psychopathologischen Befundes erfassen wollen (z.B. Depressionsskalen...)

1.7.2. Interview-Techniken

Was die Interviews betrifft, so unterscheiden sie sich, nach Endicott und Spitzer (1972), je nach dem zugrundeliegenden Thema und der Art, in der die Fragen formuliert sind. Zudem kann der Interviewer seine Interview-Technik ändern gemäß den verschiedenen Situationen. Interview schedules und guides sollten so angeordnet sein, daß sie, geschickt gebraucht, einem klinischen Interview gleichkommen. Sie können

benützt werden entweder in kleinen Verhaltenseinheiten oder in breiten Dimensionen um Information auszuklammern. viele Fragen sind offen gestellt; Ja/Nein-Antworten werden vermieden; speziellere Fragen sind oft geschlossen: z.B. Do you need a drink to get through the day or to feel well?

Beim Vergleich der freien Form des Sprechens mit der als "operationally" definierten Aufnahme eines mental Status Examination wurde von Weitzel et al. (1973) festgestellt, daß zwar beide diagnostisch orientiert seien und für Beurteilung und Therapie verwendet würden, daß aber die "operationally defined admission" wirkungsvoller sei als die "free-form"-Aufzeichnung, da sie die standardisierte Information systematischer erfasse und zwar ohne jeglichen zusätzlichen Aufwand des Arztes.

1965 wurde an der Universität von Wisconsin eine "Computer interviewing technique" entwickelt. Greist et al. (1973) berichten, daß damit typischerweise diagnostische Daten als Unterstützung für den klinischen Untersucher gesammelt würden, das heißt, daß dem Arzt dadurch Zeit und Freiheit gelassen werden, mit dem Patienten auf intensivere Art in Beziehung zu treten — oder aber mehr Patienten zu behandeln. Der Patient selbst scheint das "Computer interviewing" anzunehmen, wenn es in dem Rahmen durchgeführt werde, in dem er es geübt habe. Im allgemeinen sollen die Probanden gern und wohlwollend auf das Experiment antworten. Von praktisch allen Versuchspersonen aber wird ein menschlicher Interviewer vorgezogen.

1.7.3. Beispiele für Meßmethoden

Im folgenden sollen nun einige Beispiele angeführt werden, wobei die Bedeutung dieser Meßinstrumente

nicht immer nur in ihrer verbreitung zu suchen ist, sondern vor allem in ihrer Akzentsetzung:
So haben von Zerssen et al. (1970) eine häufig wiederholbare befindlichkeitsskala mit zwei einander entsprechenden P a r a l l e l f o r m e n ausgearbeitet.

Eine 45-Item-Skala von Semrad et al. (1973) mißt die Ego-Funktion derart, daß Kliniker den gegebenen Stand "of a person's functioning" zu s o m a t i s c h e n F u n k t i o n s i n d i c e s in Beziehung setzen können. Damit soll der klinische Status besser verstanden werden als mit Hilfe von Konzepten wie Diagnose, Symptom-Clusters usw.

Auf Grund des wachsenden Interesses an biochemischen Änderungen bei affektiven Psychosen wird an methoden zur quantitativen verhaltensbewertung gearbeitet, die mit b i o c h e m i s c h e n D a t e n korreliert werden können (Petterson et al., 1973).

Als ein Beispiel gemeinsamen methodischen Vorgehens sei auf das inzwischen besonders verbreitete Untersuchungsinstrument der "Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie", das AMP-System, hingewiesen. mit diesen und ähnlichen Dokumentationssystemen wird nicht nur die Erfassung von Querschnittsbefunden, sondern auch die systematische Analyse von Verlaufsbefunden ermöglicht. (Benkert und Hipplius, 1973)

Von Angst, Battegay und Poeldinger, in Zusammenarbeit mit Schmidlin und Weis wurde ein "V e r l a u f s p r o t o k o l l für die elektrophysioelektrische Datenverarbeitung psychiatrischer Pharmakotherapie unter besonderer Berücksichtigung der Antidepressiva" ausgearbeitet. Außer den anamnestic Erhebungen sollte vor allem die B e e i n f l u s s u n g d e r p s y c h i s c h e n u n d s o m a t i s c h e n E i n z e l s y m p t o m e laufend erfaßt werden. (Poeldinger et al., 1967)

Für anamnestische Daten, für Phasenzahl und -dauer, sowie für g e n e t i s c h e U n t e r s u c h u n g e n hat Angst ein spezielles Ergänzungsbblatt entworfen (Poeldinger et al., 1967).

Am Beispiel des Berichtes von Pichot wird von Hippius (1967) gezeigt, daß s p r a c h l i c h e S c h w i e r i g k e i t e n überwunden werden können, wenn die M e r k m a l e weitgehend d e f i n i e r t und deskriptiv sind. Hippius betont allerdings, daß zukünftig eine Gliederung in merkmale, die das Krankheitsbild charakterisieren, und in Merkmale zur Beschreibung der Nebenwirkungen des Medikaments, vermieden werden sollte, da sich meist nicht unterscheiden läßt, ob die vielen unter einer Therapie auftretenden Symptome krankheits- oder therapiebedingt sind.

Viele Fragen in der psychiatrischen Forschung können adäquat studiert werden durch Querschnittsbeurteilungen der psychopathologie zu einem oder mehreren Zeitpunkten, vor und nach der Bewertung von verschiedenen Behandlungsmodalitäten. Andere wichtige Fragen allerdings, die für den Therapieausgang entscheidend sind, z.B. Diagnose, Prognose... können nur dann zufriedenstellend beantwortet werden, wenn h i s t o r i s c h e I n f o r m a t i o n mit eingeschlossen wird. Die "Current and Past Psychopathology Scales" (CAPPS) sind Untersuchungsinstrumente, die sich mit anamnestischer Information auseinandersetzen und so benützt werden können zur Bewertung von jetziger und vergangener Psychopathologie und sozialen Funktionen von Patient und Nicht-Patient. Diese Meßmethode wird viel angewandt zur Auswahl der Versuchspersonen (Endicott und Spitzer, 1972). Unter Berücksichtigung der Theorien der Psychopharmaka-Wirkungen kann festgestellt werden, daß in der

Pharmakopsychiatrie im ersten Schritt der wissenschaftlichen Untersuchung der übliche Bezugsrahmen der klassischen Psychiatrie, die n o s o l o g i s c h e K l a s s i f i k a t i o n der Krankheiten, zugunsten des voraussetzungsfreieren Bezugsrahmens der Z i e l s y m p t o m e verlassen werden sollte. (Benkert und Nippius, 1973; Freyhan, 1957)

1.7.4. Statistische verfahren

Angesichts der Komplexität psychiatrischer Befunde und der Tatsache, daß viele Theorien eine multifaktorielle Genese z.B. der endogenen Psychosen, wie auch eine multifaktorielle Gestaltung des Krankheitsverlaufs annehmen, drängen sich eigentlich differenziertere, k o m p l e x e r e s t a t i s t i s c h e v e r f a h r e n zur Analyse der Befunde auf.

Nach Bochnik (1963) sind dabei neben Häufigkeitsfeststellungen und Häufigkeitsvergleichen Zusammenhangsuntersuchungen mit χ^2 -Tests, Korrelationsmatrizen und Faktorenanalysen usw. nötig. Bedingung dazu ist jedoch, daß die psychischen Befunde richtig dokumentiert und verschlüsselt werden, was am besten weitgehend in die klinische Routine eingebaut wird. (Angst, 1969)

Die e l e k t r o n i s c h e D a t e n v e r a r b e i t u n g hat in breiterem Umfang Eingang in die psychiatrisch-pharmakologische Forschung gefunden. Für einfachere Fragestellungen genügt die Sequenzanalyse um den Behandlungsverlauf zu differenzieren. Im übrigen werden aber besonders Diskriminanzanalysen, Varianzanalysen, Kovarianzanalysen und Faktorenanalysen durchgeführt... (soweit die Zusammenstellung von Angst, 1969; außerdem: Schwartz et al., 1973; Cramer, 1967; Sarteschi et al., 1973)

2. Charakteristika der Untersuchungsinstrumente

2.1. Graduierung der Items

Klinische Beobachtungen sind ein Argument dafür, daß für Untersuchungen zur Charakterisierung von Psychopharmakawirkungen nur solche Untersuchungsinstrumente geeignet sind, die klinisch-psychiatrische Erscheinungsbilder auf ihren gesamten merkmalsgehalt und -umfang hinreichend zuverlässig abzubilden vermögen. (Hippius, 1967) Beurteilt die klinische Methode den therapeutischen Effekt einer Substanz gewöhnlich global bzw. unter Zuhilfenahme einer groben G r a d u i e r u n g (keine Veränderung oder Verschlechterung — Abnahme der Symptomatologie — bedeutender Rückgang der Symptome — völliges Verschwinden der Symptome), so erlaubt der Gebrauch von Rating scales und Tests eine wesentlich präzisere Diskriminierung. Die Graduierung erfolgt entweder graphisch oder es werden Häufigkeit oder Intensität gemessen oder eine Satzreihe aufgestellt, die die verschiedenen Grade eines Symptoms ausdrückt, unter denen der Beobachter dann auswählt... (Pichot, 1968). Hippius (1967) allerdings macht darauf aufmerksam, daß nur eine experimentell gesicherte Interrater-Reliabilität die Skalierung eines Merkmals erlauben darf. Im Rahmen einer koordinierten Untersuchung räumlich weit von einander getrennter Untersucher dürfte aber eine solche Überprüfung der I n t e r - R a t e r - R e l i a b i l i t ä t nur sehr schwierig durchzuführen sein. Schließlich führen Skalierungen zu unüberwindlichen Schwierigkeiten, wenn Befunde, die durch skalierte Verhaltens- oder gar erlebenspsychologische merkmale beschrieben wurden, nach längerer Zeit von anderen Untersuchern nachgeprüft werden sollen...

2.2. Erläuterung der Fachausdrücke

Im Gegensatz zu den Problemen, die bei der Definition und Deskription von Merkmalen (Items) auftauchen, lassen sich die methodischen Fachausdrücke verhältnismäßig leicht definieren. Unter Bezugnahme auf eine Arbeit von Lombour (1972) seien die wichtigsten Fachausdrücke kurz vorgestellt:

Als **I t e m** bezeichnet man die kleinste Einheit eines Untersuchungsinstruments, die als Antwort eine Punktbewertung (= **S c o r e**) erfährt. Die Zusammenfassung mehrerer abgestufter Urteile, das heißt graduierter Items, heißt **S k a l a** um dadurch einen Kennwert für den Ausprägungsgrad einer mehr oder weniger globalen Eigenschaft zu erhalten. Skala bedeutet also einerseits den Namen für **e i n z e l n e a b g e s t u f t e I t e m s**, andererseits aber bildet Skala den Namen für das **g e s a m t e U n t e r s u c h u n g s i n s t r u m e n t**. In jener ersten Bedeutung kommt Skala vor bei der Definition der vier Aussagemöglichkeiten von Score:

- a) **S c o r e** als Ausdruck, ob ein Symptom vorhanden ist oder nicht, wird **n o m i n a l s k a l a** genannt.
- b) **S c o r e** als Möglichkeit der Einordnung des Patienten in die Reihenfolge, heißt **O r d i n a l s k a l a**.
- c) **S c o r e** als Bestimmung von Rangfolge und Schweregrad bedeutet **I n t e r v a l l s k a l a** (z.B. ein Absinken von 60 auf 50 bedeutet gleiche Besserung wie von 40 auf 30).
- d) **S c o r e** entsprechend **V e r h ä l t n i s s k a l a**: wenn zwei Skalen sich wie 2:1 verhalten, so sei ein Patient "zweimal so krank" wie ein anderer; da es aber den nötigen absoluten Nullpunkt nicht gibt, findet die verhältnisskala keine praktische Anwendung.

Der Gesamtscore gilt als das Maß für die vorhandenen Symptome und den Schweregrad der Erkrankung; er ermöglicht Vergleiche; Anstieg, Konstanz, Abfall und Schwankungen des Gesamtscore sind Kriterien des Krankheitsverlaufs; manchmal ist noch eine Umwandlung vom Rohwert in den Standardwert notwendig um damit die unmittelbare Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Bei der Faktorenanalyse handelt es sich um eine mathematische Methode, die die zwischen mehreren Merkmalen festgestellten Zusammenhänge auf zugrundeliegende Faktoren zurückführt. Sie dient der Strukturierung eines Merkmalsfeldes und damit der Datenreduktion (Hippius et al., 1968/69). Die einzelnen Faktoren sind abstrakt-statistische Konzepte, die nur schwer durch bestimmte Symptome charakterisiert werden können.

Bei der Clusteranalyse werden die einzelnen Items so zusammengefaßt, daß die Gemeinsamkeiten aller Items, die zusammengefaßt werden, größer sind als die Gemeinsamkeiten dieser Items mit jenen aus anderen Clustern. So entstehen Gruppen jeweils besonders eng miteinander verquickter Symptome (=Cluster), die ihrer formalen (nur teils inhaltlichen) Konzeption nach Syndromen im klinischen Sinn entsprechen.

2.3. Reliabilität und Validität

Den Nachweis der meßbaren Eigenschaften der Untersuchungsinstrumente liefern Sensitivität, Reliabilität und Validität, (Pichot, 1968), wobei sich die Reliabilität leichter sichern läßt als die Validität. Goldberg und Rorer (in Harty, 1972) zeigen auf, daß Reliabilität eines klinischen Urteils in mehr als einer Weise definiert werden kann:

- a) als Stabilität oder Reliabilität über Zeit
(for the same judge using the same data)
- b) als Übereinstimmung oder Reliabilität unter den
Beurteilern (for the same data and the same occasion)
- c) als Konvergenz oder Reliabilität über die Daten-
quellen (administered on the same occasion and in-
terpreted by the same judge)

Reliabilität wird von Mombour (1972) als Zuverlässigkeit, verlässlichkeit definiert, als Grad der Genauigkeit, mit dem ein Merkmal gemessen wird. Vier Prüfungsmöglichkeiten lassen sich unterscheiden:

- a) Halbierungszuverlässigkeit (Split-half-Methode, innere Konsistenz oder Stabilität — siehe Goldberg und Rorer)
- b) Parallelltest-Reliabilität (vergleichende Prüfung mit einem von der Originalskala abweichenden Untersuchungsinstrument)
- c) Inter-rater-Reliabilität (mehrere Untersucher müssen zu demgleichen Untersuchungsergebnis kommen)
- d) Wiederholungszuverlässigkeit (test-retest-Reliabilität) ist aber in der Psychiatrie nur für konstante Persönlichkeitseigenschaften möglich.

Mit a) bis c) erhält man Aufschluß, ob ein Untersuchungsinstrument zu einem festgelegten Zeitpunkt die Symptome zuverlässig, objektiv und genau erfaßt, die es zu erfassen vorgibt.

Für die Validität, das heißt die Gültigkeit, Treffsicherheit, mit der das gemessen wird, was zu messen der Test verspricht, ist das sogenannte Außenkriterium entscheidend, z.B. die Diagnose. Je homogener dieses Außenkriterium ist, umso größer ist die Tauglichkeit eines Meßinstrumentes bezüglich der zu erfassenden Merkmale. Auf fünf verschiedene Arten läßt sich Validität prüfen:

- a) Inhaltliche validität (logische validität; das Urteil wird durch Experten gefällt)
- b) Übereinstimmungsvalidität (kriterienbezogene validität, Paralell-validität; die Untersuchungsergebnisse werden mit Außenkriterien korreliert, das heißt mit einem anderen validierten Test oder psychiatrischen Untersuchung...)
- c) Voraussage-validität (die gegenwärtigen Untersuchungsergebnisse werden mit einer Voraussage, z.B. Hospitalisierungsdauer, in Beziehung gesetzt, die sich später nachprüfen läßt)
- d) Konstrukt-.alidität (aus den Untersuchungsergebnissen wird auf zugrundeliegende "Konstrukte", z.B. Charakterzüge, Krankheitstypen, Haltungen... geschlossen; das Beobachtungsmaterial wird in ein theoretisches Bezugssystem eingeordnet, aus dem dann empirisch verifizierbare Hypothesen abgeleitet werden können)
- e) Kreuzvalidierung (durch eine Stichprobe aus einem anderen Krankenhaus werden zugleich auch die Gültigkeit b)-d) überprüft)

2.4. Zeitpunkt der messung des Therapieergebnisses

Mit zunehmendem Gebrauch von "computerized forms" wird es in Zukunft möglich sein, routinemäßig bei der Entlassung eine Beurteilung des psychischen Zustandes durchzuführen. bei der Erfolgsbeurteilung spielt der Zeitfaktor allerdings eine wesentliche Rolle. Es gibt jedoch kein optimales Intervall zwischen Entlassung und Schätzung, das als modell für sämtliche Erfolgsstudien dienen könnte. Will man in erster Linie den Erfolg in Bezug auf die Behandlung wissen, so ist es günstig,

wenn die Beurteilung ziemlich bald nach der Entlassung vorgenommen wird. Je länger das Intervall nach der Entlassung, desto weniger kann man den Erfolg in eine kausale Beziehung zur Therapie setzen. Denn, wieder eingegliedert in die Gemeinschaft, wird der ehemalige Patient überflutet mit Einflüssen. Außerdem können andere Behandlungsmethoden bedeutenden Einfluß nehmen. Und schließlich sind es die "long-range" - Effekte der Therapie, die sehr wesentlich sind, von denen aber noch wenig bekannt ist. (Schwartz et al., 1973)

Um die Langzeitwirkung von Medikamenten zu studieren, sind systematische Beobachtungen zu fordern und die Beurteilung von spezifischen Verhaltensmustern und Symptomen in bestimmten Intervallen. (Pettersen et al., 1973; Schwartz et al., 1973) Die Anwendung von psychiatrischen Untersuchungsinstrumenten in einem solchen Rahmen der Verlaufsbestimmung darf allerdings kein Übermaß an Zeit beanspruchen. (Hippius, 1967; Schwartz et al., 1973; Pettersen et al., 1973)

3. Besondere Forderungen an die Untersuchungsinstrumente

Beim Gebrauch objektivierender Methoden in der Psychopharmakologie sollen nach Shepherd et al. (1968) folgende Prinzipien bedacht werden:

- a) Die Sicherheit über die Empfindlichkeit des Meßinstruments für die einzelnen Dosen muß gewährleistet sein.
- b) Es sollen Unterschiede aufgezeigt werden können zwischen "normalen" Kontrollpersonen und einer besonderen Kategorie von Patienten.
- c) Die Abnahme der Unterschiedlichkeit zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe unter einer geeigneten Therapie muß verfolgt werden können.

- d) Es wird der Gebrauch einer formellen "bioassay" - Methode zur Beurteilung der Medikamentenwirkung gefordert.

Schwarz und Strian (1972) verlangen, daß die Methodik zur Quantifizierung des psychopathologischen Befundes nachstehende Bedingungen zu erfüllen habe:

- a) Keine bzw. minimale Beeinflussung des Untersuchungsobjektes
- b) Möglichst uneingeschränkte Wiederholbarkeit (sei es auf Grund der inneren Konstruktion des Untersuchungsinstruments, sei es dank der zur Verfügung stehenden Parallelförmigkeiten); folglich Unabhängigkeit von Lerneffekten, Motivation, Leistungsfaktoren und Intelligenz
- c) Objektivität der Beurteilung (z.B. Unabhängigkeit vom Beurteiler ...)
- d) Erfassung definierter psychopathologischer Faktoren

Diesen Punkt d) greift auch Mombour (1972) auf, der bei der Aufstellung und Prüfung eines guten Untersuchungsinstruments, was die Datenerhebung betrifft, vor allem folgendes betont:

- a) Soll der gesamte psychopathologische Befund erfaßt werden, so muß die Zahl der durch die Items zu erfassenden Symptome wesentlich mehr als 100 betragen, da sonst nur eine Auswahl bzw. eine nur sehr grobe Schätzung gegeben sein kann.
- b) Wegen der Randunschärfe psychiatrischer Fachausdrücke (Schulmeinungen!) muß man sich um einen besseren Kommentar bemühen, das heißt um eine klarere Beschreibung der Symptome.
- c) Es muß der Zeitraum angegeben werden, auf den sich die Erfassung der Symptome beschränkt. Vor allem für die Verlaufsuntersuchungen ist das Festhalten

- eines zeitlich begrenzten Querschnitts wichtig um überhaupt einen Wechsel feststellen zu können.
- d) Zufriedenstellende Ergebnisse einer Reliabilitäts- und Validitätsprüfung sollten vorliegen, bevor ein Untersuchungsinstrument empfohlen wird.

In Bezug auf die **D a t e n v e r a r b e i t u n g** und **- s p e i c h e r u n g** will Mombour weitere vier Punkte berücksichtigt wissen:

- e) Die abgestuften Urteile für die einzelnen Items sollten Teile eines Verrechnungssystems sein, das eine Zusammenfassung der gewonnenen Ergebnisse zu Teilscores (Skalenscores) und zu einem Gesamtscore ermöglicht, die dann eventuell noch als Profil graphisch dargestellt werden können.
- f) Eine Gliederung der mit dem Untersuchungsinstrument erhobenen Daten nach klinischer Einteilung (Wing) oder durch Faktoren-, bzw. Clusteranalyse (Wittenborn, Lorr) trägt zur Übersichtlichkeit und Klarheit der Aufzeichnungen bei.
- g) Die Anlage der Dokumentationssysteme muß so erfolgen, daß sie leicht in datenverarbeitende und -speichernde Maschinen übertragen werden können — denn erst so wird wissenschaftliche Auswertung eines größeren Erhebungsmaterials möglich.
- h) Computerprogrammierte Diagnosestellung gewährt ein Höchstmaß an Standardisierung für größere Patientenkollektive.

So wird versucht, auf verschiedenen Wegen die klinischen Beobachtungen durch methoden zu ergänzen, deren Ergebnisse sich zahlenmäßig ausdrücken lassen. (Poeldinger et al., 1967) Aber: "In general it will be seen that the essence of a successful controlled clinical trial lies in its minutiae — in a painstaking, and sometimes very dull, attention to every detail." (Bradford Hill, 1951)

4. Kritik

Es sind natürlich auch k r i t i s c h e S t i m m e n gegen die wachsende Bedeutung statistischer Verfahren geäußert worden. (Paykel et al., 1973; Angst, 1969) Die statistische Signifikanz werde zwar zunehmend erreicht, dies gehe aber auf Kosten der klinischen Signifikanz. Es wurde auf die Gefahr hingewiesen, daß die gute klinische Beobachtung und deren Originalität zurückgedrängt werde.

Unverkennbar geht, laut Angst (1969) die Entwicklung trotz aller Bedenken in Richtung einer systematischen Dokumentation und einer möglichst erschöpfenden elektronischen Datenverarbeitung. Diese Entwicklung werde wohl nicht nur für die Verlaufsregistrierung unter der Therapie, sondern generell für die weitere klinische Forschung in der Psychiatrie umwälzende Bedeutung haben.

Weitere Entwicklung: Gesamtbehandlungsplan

"Die psychiatrische Pharmakotherapie muß nach exakter Untersuchung und Diagnostik sinnvoll in einen Gesamtbehandlungsplan eingebaut werden (Moore, 1966). Nach Deniker (1964) konvergieren alle therapeutischen Verfahren, und es entscheidet schließlich deren harmonisches Zusammenspiel. Nach Engelmeier (1966) entfaltet die psychiatrische Pharmakotherapie ihre volle Wirksamkeit nur im ganzen eines bewußt gestalteten therapeutischen milieus, das von der Arzt - Patientenbeziehung her aufgebaut wird und von Anfang an hingedordnet ist auf die soziotherapeutische Rehabilitation. Die fürsorgliche Betreuung wird dabei intensiviert (Naylor, 1965). Ein wesentlicher Fortschritt, den die Pharmakotherapie der Psychosen gebracht hat, ist, daß sie einen solchen differenzierten Gesamtbehandlungsplan zugleich ermöglicht und erzwingt...

Es kann nicht mit der Verabreichung des Medikamentes ein Bewenden haben. Ärztliche Aufgabe beginnt erst mit der Arzneiverordnung. Ob man das wie heute oft üblich, "Soziotherapie" nennen soll, oder "Psychotherapie" oder "personale Therapie", ist weniger wichtig als Klarheit darüber, daß eine solche diätetisch-rationale Therapie den Kranken auch als ein vernunftverpflichtetes Wesen anspricht und beansprucht. Es soll ans Gesunde in ihm appelliert werden (Bleuler, 1964). Die Verschreibung eines Psychopharmakons bedeutet gleichzeitig die Übernahme einer psychotherapeutischen Behandlung. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß nur eine Verbindung von Pharmako- und Psychotherapie erfolgreich sein kann. Pharmako- und Psychotherapie sind komplementär; ohne deren Integration versagt eine Therapie. Anzustreben sind minimale Pharmakadosen und maximaler Einsatz von Psychotherapie." (Angst, 1969)

Zusammenfassung

Es wurde versucht, einen Einblick zu geben in methodik und Problematik kontrollierter klinischer versuche. Dabei ging es vor allem darum, möglichst viele der Aspekte aufzuzeigen, die bei der Durchführung eines controlled clinical trial bedacht werden wollen.

Ausgehend von wissenschaftstheoretischen und philosophischen Überlegungen — wobei wohl auch die Grundhaltung zu Wissenschaft im allgemeinen und psychiatrischer Wissenschaft im besonderen angedeutet wurde — wurden die einzelnen Schritte klinischer Forschung besprochen und somit der Rahmen gebildet, in dem ein controlled clinical trial gesehen werden muß.

Die Gliederung der Arbeit ergab sich auf Grund dreier Fragen: a) Wie kann ein kontrollierter klinischer Versuch aufgebaut werden?

b) Wodurch wird er beeinflusst?

c) Wie kann das Ergebnis gemessen werden?

Um die erste Frage zu beantworten, wurden in Kapitel I die verschiedenen Kontrollverfahren vorgestellt, die Bedeutung des Doppelblind-versuchs durch modernere Literaturbeispiele unterstrichen, das Thema verbundforschung angeschnitten, und schließlich auf juristische und ethische Gesichtspunkte hingewiesen.

Kapitel II-V befaßten sich mit den unspezifischen Faktoren, die einen controlled clinical trial beeinflussen, sei es von seiten der versuchsperson oder des Therapeuten. Im Zusammenhang mit der Auswahl der Probanden wurde auf die "Gruppen"- und Medikament-variablen eingegangen, sowie das Problem der Diagnostik angedeutet. Das V.Kapitel wurde Placebo gewidmet: seiner Geschichte, seiner Wirkung und Einflußnahme, seiner Stellung innerhalb der Psycho- und Pharmakotherapie.

Und schließlich war von Konstruktion, Gebrauch und Charakteristika der Untersuchungsinstrumente im dritten Teil (Kapitel VI) die Rede; Fachausdrücke wurden erläutert;

und — immer wieder — wurde auf das Ineinandergreifen von spezifischen und unspezifischen Faktoren hingewiesen, auf den unaustilgbaren und stets sich wandelnden Einfluß der Individualität von Patient und Arzt, von Proband und Experimentator:

Trotz aller (durchaus nötiger) mathematischer Exaktheit möge der Blick für den einzelnen Menschen als Ganzen nicht verloren gehen!

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION: Ethical standards of psychologists
American Psychologist 18, pp 56-60, (1963)
(in 147)
2. ANGST, J.: Die somatische Therapie der Schizophrenie aus der Reihe: Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen (eds. Scheid, W., Weitbrecht H.J. und Wieck H.H.)
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1969
3. ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR METHODIK UND DOKUMENTATION IN DER PSYCHIATRIE: Das AMP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1971)
(in 15)
4. ARGELANDER, H.: Das Erstinterview in der Psychotherapie
Wissenschaftl. Buchgesellschaft, Darmstadt (1970)
5. AYD, F.J. jr.: Some Moral Aspects of Psychopharmacotherapy. In: Kline, N.S., Lehmann, H.E.: Psychopharmacology.
Little, Brown and Co., Boston 1965, pp 909-923
6. BAASTRUP, P.C. UND SCHOU, M.: Lithium as a prophylactic agent.
Arch. Gen. Psychiat. 16, pp 162-172 (1967)
(in 110)
7. BAASTRUP, P.C., POULSEN, J.C., SCHOU, M., THOMSEN, K., AMDISEN, A.: Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders.
Lancet ii, pp 326-330 (1970)
(in 110)
8. BALINT, M. UND BALINT, E.: Psychotherapeutische Techniken in der Medizin.
Gemeinschaftsverlag H. Huber, Bern und E. Klett, Stuttgart (1962)

9. HAN, T.A.: Methodology and Pitfalls in Clinical Testing of Psychopharmacological Drugs.
Chemotherapia (Basel) 9, pp 223-230, (1964)
10. HAN, T.A.: Psychopharmacology.
The Williams and Wilkin Company, Baltimore, (1969)
11. MATTEGAY, R.: Psychopharmaka und Gruppe.
Triangel 10, 3, pp 105-108, (1972)
12. BATTERMAN, R.G. and GROSSMAN, A.J.: Placebo and non-reactors to analgesics.
Fed. Proc. 16, pp280, (1957)
13. BEECHER, H.K.: The powerful placebo.
J.A.M.A. 159, pp 1602-1606, (1955)
14. BEECHER, H.K.: Increased stress and effectiveness of placebos and "active" drugs.
Science 132, pp 91, (1960)
15. BENKERT, O. und HIPPIUS, H.: Die Bedeutung pharmakopsychiatrischer Befunde für die biologisch-psychiatrische Grundlagenforschung.
münchener medizinische Wochenschrift 115 (Nr.16), pp 681-685, (1973)
16. BENTE, D. und HIPPIUS, H.: Klassifikation und Indikationen psychotroper medikamente.
In: GROSS, D.: Psychopharmaka und Psychotherapie in Klinik und Praxis.
Hippokrates, Stuttgart, pp 85-98, (1967)
(in 2)
17. BERGENER, M. und FREISTEIN, H.: Die Anwendung der Wittenborn-Psychiatric-Rating-Scales in der Gerontopsychiatrie.
Arzneimittelforschung 22, pp 2058-2063, (1972)
18. BERNER, P.: Vers une coordination de la recherche psychiatrique.
Ann. méd. psychol. 124, pp 1-4, (1966)
(in 2)
19. BERZINS, J., DOVE, J.L., ROSS, W.F.: Cross-validation studies of the personality correlates of the A-B therapist "type" distincts among professionals and non-professionals.
J. Consult. Clin. Psychol. 39: pp 388-395, (1972)

20. BETZ, B.J.: Experiences in research in psychotherapy with schizophrenic patients.
In: STRUPP, H.H. und LUBORSKY, L. (eds.): Research in Psychotherapy. Vol.2
Am. Psychol. Ass., Washington (1962)
21. BIGELOW, N. und SAINZ, A.: Pitfalls in psychiatric research.
Am. J. Psychiatr. 118, pp 889-896, (1962)
22. BLACKWELL, B. and SHEPHERD, M.: Prophalactic lithium: another therapeutic myth?
Lancet, i, pp 968-971, (1968)
(in 110)
23. BLEULER, M.: Neue Therapiemöglichkeiten im Vergleich zu alten in der Psychiatrie.
Dt. med. Wschr. 89, pp501-505, (1964)
24. BOCHNIK, H.J.: Multifaktorielle statistische Analysen, verbundforschung und Klinikorganisation.
Nervenarzt 34, pp 430-437, (1963)
(in 15)
25. BRADFORD HILL, A.: The clinical trial.
Brit. med. Bull. 7, pp 278-282, (1951)
26. CAINE, T.M.: In: BOORER, D.: A question of Attitudes. Appendix I, pp 54-64, London, King's Fund Hospital Centre, (1970)
(in 28)
27. CAINE, T.M. and LEIGH, R.: Conservatism in relation to psychiatric treatment.
Br. J. Soc. Clin. Psychol., 11, pp 52-56, (1972)
28. CAINE, T.M., WIJESINGHE, B., WOOD, R.R.: Personality and psychiatric treatment expectancy.
Br. J. Psychiatry, 122, pp 87-88, (1973)
29. CARSON: (in 19, 169) (1967)
30. CHARTIER: (1971) (in 19, 169)
31. COLE, J.O.: Non-specific factors in drug therapy of schizophrenia patients.
In: LOPEZ IBOR, J.J.: Weltkongress für Psychiatrie, Internat. Congr. Series, No.117, p.72. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1966

32. CLEGHORN : (in 10)
33. CONRAD, K.: Das Problem der "nosologischen Einheit".
Nervenarzt, 30, pp 488-494, (1959)
(in 171)
34. COOK, S.W., KIMBLE, G.A., HICKS, L.H., MCGUIRE, W.J.,
SCHOGGEN, P.H., SMITH, M.B.: Ethical standards for
psychological research: Proposed ethical principles
submitted to the APA (American Psychological Association) membership for criticism and modification
(by the) ad hoc Committee on Ethical Standards in
Psychological Research.
APA Monitor, 2 (7), pp 9-28, (1971)
35. COWDEN, R.C., ZAX, M., HAGUE, J., ROSS, FINNEY, R.C.:
Amer. J. Psychiat. 112, p. 898, (1956)
(in 11)
36. CRAMER, E.M.: Some model designs for psychopharmacology experiments.
In: COLE, J.O., BRILL, H., (eds.): Neuro-Psychopharmacology, Vol 5, pp 55-61, Exc. med. Found., Amsterdam, (1967)
37. CRANACH, M. von: Klassifikation und Epidemiologie depressiver Syndrome.
Münchener med. Wochenschrift 116, Nr. 15, pp 755-760, (1974)
38. CRANACH, M. von, COOPER, J.: Changes in rating behavior during the learning of a standardized psychiatric interview.
Psychol. Med. 2, pp 373-380, (1972)
39. DAVIDSON, H.A.: Some medicolegal Aspects of Psychopharmacology.
In: KLINE, N.S., LEHMANN, H.E.: Psychopharmacology. pp 879-908, Little, Brown and Co, Boston, (1965)
(in 2)
40. DEISENHAMMER, E., HOFMANN, G., KÜFFERLE, B.: Die Abhängigkeit der medikamenteneffekte von verschiedenen Ausgangsfaktoren.
In: COLE, J.O., BRILL, H. (eds.): Neuro-Psychopharmacology, Vol 5, pp 722-726, Exc. Med. Found., Amsterdam, (1967)

41. DEKLARATION VON HELSINKI,
Schweiz. Ärztezeitung 45, pp 1019-1021, (1964)
42. DELAY, J., DENIKER, P., HARL, J.M.: Utilisation en
thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine
d'action centrale élective (4560 R.P.)
Ann. méd. psychol 110, p.112, (1952)
43. DENBER, H.C.B., BENTE, D.: Clinical response to phar-
macotherapy in different settings.
In: COLE, J.O. and BRILL, H. (eds.): Neuro-Psychophar-
macology, Vol 5, pp 517-520, Exc. med. Found.,
Amsterdam, (1967)
44. DENIKER, P.: Efficacité des Chimiothérapies par rap-
port aux méthodes psychologiques et sociales de
traitement.
In: BRADLEY, P.B., FLÜGEL, P., HOCH, H.: Neuropsycho-
-rarmacology, Vol 3, pp 127-133, Elsevier, Amsterdam
- London - New York, (1964)
(in 2)
45. DIETHELM (in 13)
46. DIMASCIO, A., RINKEL, R., LEIBERMAN, J.:
Proc. third World Congr. Psychiat. 2, p. 933, (1961)
(in 166)
47. ENDICOTT, J., SPITZER, R.L.: Current and Past Psycho-
pathology scales. Rationale, Reliability and Validity.
Arch. Gen. Psychiatry 27, pp 678-687, (1972)
48. ENDICOTT, J., SPITZER, R.L.: The Value of the Standar-
dized Interview for the Evaluation of Psychopathology.
J. Pers. Assess. 36, pp 410-417, (1972)
49. ENGELHARDT, D.M., MARGOLIS, R.: Drug identity, doctor
conviction and outcome.
In: COLE, J.O. and BRILL, H.: Neuro-Psychopharmacology
Vol 5, pp 543-544, Exc. med. Found., Amsterdam, (1967)
50. ENGELMEIER, M.P.: Psychotherapie im pharmakotherapeu-
tisch veränderten Erlebnisfeld.
In: KRANZ, H., HEINRICH, K.: Probleme der pharmako-
psychiatrischen kombinations- und langzeitbehandlung.
pp 170-183, S.Karger, Basel, (1966)

51. ESSEN-MÖLLER, E.: On classification of mental disorders.
Acta Psych. Scand. 37, p. 119, (1961)
52. EYSENCK, H.J.:
In: EYSENCK, H.J. (ed.): Experiments with Drugs.
Pergamon, Oxford, (1963)
(in 166)
53. FELDMAN, P.E.: The personal element in psychiatric research.
Am. J. Psychiat. 113, pp 52-54, (1956)
(in 166)
54. FISHER, S., COLE, J.O., RICKELS, K., UHLENHUTH, E.H.:
Drug-set interaction: the effect of expectations
on drug response in out-patients.
In: BRADLEY, P.B., FLÜGEL, F., HOCH, P. (eds.): Neuro-
Psychopharmacology Vol 3, pp149-156, Elsevier,
Amsterdam, (1964)
55. FLEGEL, H.: Verhaltenswandel während klinisch-psy-
chiatrischer Langzeitmedikation, kritisch vergli-
chen mit dem individuellen Vorverlauf.
Med. exp. 5, pp311-319, (1961)
56. FLEGEL, H.: Verlaufsrepräsentation als Korrektiv
für die Erfolgsbeurteilung der Schizophreniebehand-
lung. Psychopharmacologia 5, pp 16-27, (1963)
57. FLEGEL, H.: Klinisch-mathematische Möglichkeiten
der Therapiebeurteilung in der Pharmakopsychiatrie.
In: KRANZ, H., HEINRICH, K.: Probleme der pharmako-
psychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehand-
lung, pp 121-130, S.Karger, Basel (1966)
58. FLEGEL, H.: In: Psychopharmacologie clinique,
Probl. act. pharmacopsychiat. Vol 1, Karger, Basel
New York, (1968)
59. FREIS, E.D.:
N. Engl. J. Med. 251, p. 1006, (1954)
(in 166)
60. FREYHAN, F.A.: (1955)
(in 2)

61. FREYHAN, F.A.: Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. *nervenarzt* 28, p. 504, (1957)
62. FREYHAN, F.A.: Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds. *Am. J. Psychiat.* 577, (1959)
63. FREYHAN, F.A.: Discussion of Glick, D.S. *Amer. J. Psychiat.* 118, pp 1094-1096, (1962)
64. GADDUM (1953) (in 93)
65. GEBHARDT, R., HELMCHEN, H.: Zur Zuverlässigkeit psychopathologischer Symptomerfassung. Die Übereinstimmung mehrerer Beurteiler im AMP-System. *Schweiz. Arch. neurol. Neurochir. Psych.* 112, Heft 2, pp 459-469, (1973)
66. GOLD (1946) (in 13)
67. GOLDBERG und RORER (in 74)
68. GOLDBERG, S.C., SCHOOLER, N.R., DAVIDSON, E.M., KAYCE, M.M. Sex and Race Differences in Response to Drug Treatment among Schizophrenics. *Psychopharmacologia* (Berlin) 9, pp 31-47, (1966)
69. GREENBLATT, M., GROSSER, G.H., WECHSLER, H.: A comparative study of selected antidepressant medications and EST. *Amer. J. Psychiat.* 119, pp 144-153, (1962)
70. GREIST, J.H., KLEIN, M.H., CURA, L.J. van: A Computer Interview for Psychiatric Patient Target Symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 29, pp 247-253, (1973)
71. GURLAND, B.J., SHARPE, L., SIMON, R.J., KURIANSKY, J., STILLER, P.: On the Use of Psychiatric Diagnosis for Comparing Psychiatric Populations. *Psychiatr. Qu.* 46, pp 461-473, (1972)
72. HAMILTON, M., SMITH, A.L.G., LAPIDUS, H.E.: A controlled trial of thiopropazate dihydrochloride (dartalán), chlorpromazine and occupational therapy in chronic schizophrenics. *J. Ment. Sci.* 106, pp 40-55, (1960)
73. HAMON, J., PARAIRE, J., VELLUZ, J.: Remarques sur l'action du 4560 R.P. sur l'agitation maniaque. *Ann. méd. psychol.* 110, p. 331, (1952)

74. HARTY, M.: Studies of Clinical Judgement II. Toward a new model of research.
Bull. Menninger Clin. 36, pp 279-301, (1972)
75. HELMCHEN, H., HIPPIUS, H., ROSENBERG, L.: Doppelblindprüfung von drei Antidepressiva.
Arzneimittelforschung 21, pp 629-635, (1971)
76. HEMPEL, C.G.: Introduction to problems in taxonomy.
In: ZUBIN, J. (ed.): Field Studies in the Mental Disorders.
New York, Grune and Stratton Inc., pp 3-22, (1967)
77. HENNINGER, G., DIMASCIO, A., KLERMAN, G.: Personality factors in variability of response to phenothiazines.
Amer. J. Psychiat. 121, pp 1091-1094, (1965)
78. HERTRICH, O.: Differentialindikationen für psychosenspezifische Drogen nach Zielsyndromen.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 33, pp 49, (1965)
79. HIPPIUS, H.: Zur modernen Phenothiazintherapie in der Psychiatrie.
Dt. med. J. 9, p. 49, (1958)
80. HIPPIUS, H.: Zur Klassifikation der Phenothiazinderivate.
Rev. Lyonnaise, Sondernummer, p. 52, (1960)
81. HIPPIUS, H.: Klinische Indikationen der modernen psychiatrischen Pharmakotherapie.
Dt. med. J. 12, p. 524, (1961)
82. HIPPIUS, H.: Zur Durchführung koordinierter pharmakopsychiatrischer Untersuchungen in verschiedenen Ländern. Diskussionsbeitrag zu PICHOT (142).
In: COLE, J.O., BRILL, H.: Neuro-Psychopharmacology Vol 5, pp 11-15, Exc. Med. Found., Amsterdam, (1967)
83. HIPPIUS, H.: Diskussion zu VINAR, O.: Problems of controlled clinical trials in psychopharmacology.
In: LOPEZ IBOR, J.J. (ed.): Psychiatry. Part 2, pp 849, Proc. of the IV. World Congr. of Psychiatry, Madrid, 5.-11. Sept. 1966
Exc. Med. Found., Amsterdam, (1968)

84. HIPPIUS, H.: Dokumentationssysteme in der psychiatrischen Klinik und ihre Bedeutung für die Forschung
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., Vol 25, Fasc. 1/2,
pp 160-176, (1970)
85. HIPPIUS, H.: Vortrag: Psychische Nebenwirkungen von Arzneimitteln. (1974)
86. HIPPIUS, H., SELBACH, H., HOFMANN, H.F., MEZEY, K.C.:
Das depressive Syndrom.
Int. Symposion, Berlin, 16./17. II. 1968
Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1969.
87. HOCH, P.H.: Presidential Address
In: BRADLEY, P.B., FLÜGEL, F., HOCH, P.H.: Neuro-Psychopharmacology, Vol 3, pp 1-6, Elsevier,
Amsterdam, London, New York, (1964)
88. HÖNIGFELD, (1964) (in 10)
89. HUNTSMAN, A.G.: Scientific research versus the theory of probabilities.
Science 110, p. 566, (1949)
(in 9)
90. JASPERS, K.: (in 130)
91. JELLINEK: (in 116)
92. JONES, M.B. and AINSLIE, J.D.: The value of a placebo wash - out ...
Dis. Nerv. Syst. 27, pp 393-396, (1966)
93. JOYCE, C.R.B.: Consistent differences in individual reactions to drugs and dummies.
Brit. J. Pharmacol. 14, pp 512-520, (1959)
94. KATZ, M.M.: A typological approach to the problem of predicting response to treatment.
In: WITTENBORN, W. jr. and MAY, P.R.A. (eds.): Prediction of Response to Pharmacotherapy.
Springfield, Ill., Charles C. Thomas, Publisher,
pp 85-101, (1966)
95. KENDELL, R.E., PICHOT, P., CRANACH, M. von: The diagnostic criteria of English, French and German Psychiatrists,
Psychol. Med. 4 pp 187-195, (1974)

96. KERRY, R.J. and ORME, J.E.: Psychiatric Diagnosis and the inpatient Multidimensional Psychiatric Scale (I.M.P.S.).
Br. J. Psychiatry 121, pp 541-545, (1972)
97. KETY, S.S. et al.: The types and prevalency of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics.
In: ROSENTHAL, D., KETY, S.S. (eds.): The Transmission of Schizophrenia.
Oxford, England, Pergamon Press, pp 345-362, (1968)
98. KIELHOLZ, P., POELDINGER, W.: Antidepressive Drug Therapy in Clinic and Practice.
Clinical Psychopharmacology, Karger, Basel - New York 1968, pp 73-87,
99. KIND, H.: Die psychiatrische Untersuchung im Wandel der Zeit.
Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 112, Heft 1, pp 51-57, (1973)
100. KLEIN, D.F.: Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects.
Arch. Gen. Psych. 16, pp 118-126, (1967)
(in 171)
101. KLIERMAN, G.L.: Staff attitudes decision-making and the use of drug therapy in the mental hospital.
In: Research conference on the therapeutic community. DENBER, H.C.B. (ed.);
Charles C. Thomas, Springfield, 1959
- 101a. KLIERMAN, G.L.: Measurement of changes in human behavior under the effects of psychotropic drugs.
In: ROTHLIN, E. (ed.): Neuropsychopharmacology, Elsevier, New York, (1961)
102. KLIERMAN, G.L. et al.:
Am. J. Psychiat. 117, p. 111, (1960)
103. KLIERMAN, G.L. et al.:
In: HÖNIGFELD, G.: Non specific factors in treatment. Review of placebo reactions and placebo reactors.
Dis. Nerv. Syst. 25, p. 145, (1964)

104. KNOWLES, J.D., LUCAS, G.J.: Experimental studies of the placebo response.
J. Ment. Sci. 106, pp 231-240, (1960)
105. KREITMAN, N.: The reliability of psychiatric diagnosis.
J. ment. Sci. 107, pp 876-886, (1961)
(in 96)
106. KUBIE, L.S.: The Process of Evaluation of Therapy in Psychiatry. Critical Influence of the Timing of the Assessment on its Outcome.
Arch. Gen. psychiatry 28, pp 880-884, (1973)
107. KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355).
Schweiz. med. Wsch. 87, pp 1135-1140, (1957)
108. LA DU : (in 43) (1967)
109. LASAGNA, L., MOSTELLER, F., VON FELSINGER, J.M., BEECHER, H.K.: A study of the placebo response.
Am. J. med. 16, pp 770-779, (1954)
(in 111)
110. LEFF, J.P.: Trials of preventive medication.
In: WING, J.K., MAFNER, H. (eds.): Roots of Evaluation. The epidemiological basis for Planning psychiatric services. Proc. of the Int. Symposium 26.-29.VII.1972 in mannheim. Oxford, university Press, (1973)
111. LEHMANN, H.E.: The placebo response and the double blind study.
In: The Evaluation of psychiatric treatment.
HOCH, P.H., ZUBIN, J. (eds.), Grune and Stratton, New York, London, (1964)
112. LEHMANN, H.E.: (1966) (in 10)
113. LEHMANN, H.E., KNIGHT, D.A.: Placebo - proneness and placebo - resistance of different psychological functions.
psychiat. Quart. 34, pp 505-515, (1960)
114. LEHMANN, H.E., BAN, T.A., DONALD, M.: Rating the rater.
Arch. Gen. psychiat. (Chicago) 13, p. 67, (1965)
115. LEWIS, A.: Melancholia: a clinical survey of depressive states.
J. Ment. Sci. 80, pp. 277, (1934)

116. LIBERMAN, R.P.: The elusive placebo reactor.
In: COLE, J.O. and BRILL, H. (eds.): Neuropsychopharmacology, Vol 5, pp 557-566,
Exc. Med. Found., Amsterdam, (1967)
117. LINDER: (in 58)
118. LINFORD REES, W.: New Horizons in Psychopharmacology.
Proc. R. Soc. Med. 65, pp 813-818, (1972)
119. LINTON, H.B., LANGS, R.J.: Placebo reactions in a study
of LSD-25.
Arch. Gen. Psychiat. (Chicago) 6, p. 369, (1962)
120. LIPMAN, R.S.: Differential results of pharmacotherapy
in clinics following an identical protocol.
In: COLE, J.O. and BRILL, H.: Neuropsychopharmacology,
Vol 5, pp 526-535, Exc. Med. Found., Amsterdam (1967)
121. LORR, M.: In: UHR, L. and MILLER, J.G. (eds.): Drugs and
Behavior.
Wiley, New York, (1960)
122. LUOTO, K.: The differential effects of personality,
placebos and suggestion on timing behavior.
(Unpublished Doctoral Dissertation, University of
Pittsburgh, 1961)
- 122a. LUOTO, K.: Personality and placebo effects upon
timing behavior.
J. Abnorm. Soc. Psychol. 68, p. 54, (1964)
123. MCGREGOR, A.G.: Proc. R. Soc. Med. 58, p. 943, (1965)
(in 166)
124. MCNAIR, D.M., CALLAHAN, D.M., LORR, M.: Therapist
"type" and patient response to psychotherapy.
J. Consult Psychol. 26, pp 425-429, (1962)
125. MCNAIR, KAHN, R.J., DROPPLEMAN, L.F., FISHER, S.:
Compatibility, acquiescence and drug effects.
In: COLE, J.O. and BRILL, H.: Neuropsychopharmacology,
Vol 5, pp 536-542, Exc. Med. Found., Amsterdam,
(1967)
126. MARKS, J.: Interactions involving drugs used in psy-
chiatry.
In: The scientific basis of drug therapy in psychi-
atry (eds. MARKS, J., PARE, C.M.B.).
Pergamon Press, Oxford, (1965)
(in 10)

127. MEDICAL RESEARCH COUNCIL, REPORT (1962/1963)
 Cmdnd. 2382, H.M.S.O., London
 (in 166)
128. MEHTA, D.J.: J. New Drugs 3, p. 12, (1963)
 (in 166)
129. MEYLER, L. (ed.): Side Effects of Drugs as Reported
 in the Medical Literature of the World. Vol 5,
 Exc. Med. Found., Amsterdam, (1966)
 (in 166)
130. MOMBOUR, W.: Verfahren zur Standardisierung des psy-
 chopathologischen Befundes.
 Psychiatria clinica, 1. Teil: pp 73-120
 2. Teil: pp 137-157
 Vol 5, (1972)
131. MOORE, M.T.: A pragmatic biological approach to the
 treatment of psychiatric disorders.
 Comprehen. Psychiat., 7, pp 92-99, (1966)
 (in 2)
132. NAYLOR, L.: The Social Worker in the Era of Psycho-
 active Drugs.
 In: KLINE, N.S., LEHMANN, H.E.: Psychopharmacology,
 pp 833-844, Little, Brown and Co.; Boston, 1965
 (in 2)
133. O'BRIEN, C.P. et al.: Group vs individual psychothe-
 rapy with schizophrenics.
 Arch. Gen. Psychiatry 27, pp 474-478, (1972)
134. OVERALL, J., HOLLISTER, L.E.: Computer procedures for
 psychiatric classification.
 J.A.M.A. 183, pp 307-313, (1963)
135. OVERALL, J.C., HOLLISTER, L.C., DELLAL, S.N.: Psychi-
 atric drug research.
 Arch. Gen. Psychiat. (Chicago) 16. p. 152, (1967)
136. PANNEKOEK, J.H.: Critical evaluation of the efficacy
 of new drugs.
 Postgrad. Med. J. 33, p. 396, (1957)

137. PARIN, P.: Zur Bedeutung von Mythos, Ritual und Brauch für die vergleichende Psychiatrie.
In: Beiträge zur vergleichenden Psychiatrie, Part. II;
pp 179-190,
Karger, Basel - New York, (1967)
(in 172)
138. PATTERSON, A.S.: Electrical and Drug Treatments in Psychiatry.
Elsevier, Amsterdam, (1963)
(in 2)
139. PAYKEL, E.S., PRUSOFF, B.A., KLERNAN, G.H., DIMASCIO, A.: Selfreport and clinical interview ratings in depression.
J. Nerv. Ment. Dis. 156, Nr. 3, pp 166-182, (1973)
140. PERETH, D., ALPERT, M., FRIEDHOFF, A.: Prognostic factors in the evaluation of therapy.
In: HOCH, P.H., ZUBIN, J.: The evaluation of psychiatric treatment. pp 143-161,
Grune and Stratton, New York, (1964)
141. PETTERSON, U., FYRÖ, B., SEDVALL, G.: A new scale for the longitudinal rating of manic states.
Acta Psychiatr. Scand. 49, pp 248-256, (1973)
142. PICHOT, P.: Un essai de Coopération européenne pour la comparaison de l'activité de trois antidépresseurs. Méthodologie. Exposé et critique.
In: COLE, J.O. and BRILL, H.: Neuropsychopharmacology. Vol 5, pp 5-10, Exc. Med. Found., Amsterdam, (1967)
143. PICHOT, P.: Echelles d'appréciation et tests mentaux en psychopharmacologie clinique.
Clinical Psychopharmacology, Karger, Basel - New York pp 138-153, (1968)
144. PICKERING, G.W.: Proc. R. Soc. Med. 42, p. 229, (1949)
(in 25)
145. POELDINGER, W., Angst, J., BATTEGAY, R., CORNU, F., DICK, P., HEITMANN, H., SCHMIDLIN, P., WEISS, P.: Methodik und Ergebnisse einer Zusammenarbeit zwischen fünf Schweizer Kliniken.
In: COLE, J.O., BRILL, H. (eds.): Neuropsychopharmacologie. Vol 5, pp 34-37, Exc. Med. Found., Amsterdam, (1967).

146. RAZIN: (1971) (in 169, 170)
147. RESNICK, J.H., SCHWARTZ, T.: Ethical Standards as an Independent Variable in Psychological Research.
Am. Psychol. 28, pp 134-139, (1973)
148. RICKELS, K.: Different populations, different drug response.
Amer. J. Med. Sci. 247, p. 328, (1964)
149. RICKELS, K.: Discussion working group 6.
In: BENTE, D., BRADLEY, P.B., HIGGINS, S.E.: Neuropsychopharmacology, Vol 4, pp 208-272,
Elsevier, Amsterdam, (1965)
150. RICKELS, K., DOWNING, R.W., RAAB, E., HESBACHER, P.: Non-specific factors with emphasis on symptomatology and drug therapy outcome.
In: COLE, J.O., BRILL, H.: Neuropsychopharmacology. Vol 5, pp 717-721, Exc. Med. Found., Amsterdam 1967.
151. RICKELS, K., LIPMAN, R., RAAB, E.: Previous medication, duration of illness and placebo response.
J. Nerv. Menr. Dis. 142, pp 548-554, (1966)
152. RICKELS, K., CATTELL, R.B.: Drug and Placebo Response as a Function of Doctor and Patient Type.
In: MAY, P.R.A., WITTENBORN, J.R. (eds.): Psychotropic drug response. Advances in prediction.
Springfield, III. Thomas 1969, Am. College of Neuro-psychopharmacology
153. ROSNOW, R.L., ROSENTHAL, R., McCONOCHIE, R.M., ARMS, R.L.: Volunteer effects on experimental outcomes.
Educational and psychological Measurement, 29, pp 825-846, (1969)
154. ROTH, G.: Psychopharmakom. Hoc est: medicina animae. 1548.
Confinia Psychiat. 7, pp 179-182, (1964)
(in 2)
155. SARTESCHI, P., CASSANO, G.B., CASTROGIOVANNI, P., CONTI, L.: The use of rating scales for computer analysis of the affective symptoms in old age.
Compr. Psychiatry 14, pp 371-379, (1973)

156. SARWER-FONER : (in 10)
157. SCHARFETTER, C.: Psychiatrie als Wissenschaft und Praxis.
Nervenarzt 44, pp 255-261, (1973)
158. SCHULZE, H.A.F.: Nosologie und Pharmakotherapie.
Clinical Psychopharmacology, Karger, Basel, pp 88-99.
159. SCHWARTZ, C.C., MYERS, J.K., ASTRACHAN, B.M.: The out-
come study in psychiatric evaluation research. Issues
and methods.
Arch. Gen. Psychiatry 29, pp 98-102, (1973)
160. SCHWARZ, D., STRIAN, F.: Psychometrische Untersuchungen
zur Befindlichkeit psychiatrischer und inter-medi-
zinischer Patienten.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 216, pp 70-81, (1972)
161. SEMRAD, E.V., GRINSPOON, L., FIENBERG, S.E.: Development
of an Ego Profile Scale.
Arch. Gen. Psychiatr. 28, pp 70-77, (1973)
162. SHAPIRO, A.K.: Psychiatry 27, p. 52, (1964)
(in 166)
163. SHEARD, M.H.: The influence of doctors attitude on the
patient's response to antidepressant medication.
J. Nerv. ment. Dis. 136, pp 555-560, (1963)
164. SHEPHERD, M.: Discussion working group 6.
In: BENTE, D., BRADLEY, D., HIGGINS, S.E.: Neuropsychopharmacology, vol 4, p. 273, Elsevier, Amsterdam 1965
165. SHEPHERD, M.: The method of the multicentred clinical
trial.
In: Proc. of the 5th Int. Congr. of Neuropsychopharmacology, (1966)
166. SHEPHERD, M., LADER, M., RODNIGHT, R.: Clinical Psychopharmacology. pp 242-253,
The English University Press, London, (1968)
167. SMAIL, D.J.: Neurotic symptoms, personality and
personal constructs.
Brit. J. Psychiat. 117, pp 645-648, (1970)
168. SMITH, C.M., LEVEY, A.M.: The follow-up study in psy-
chiatry.
Dis. Nerv. Syst. 27, pp 595-599, (1966)

169. STEIN, L.S., GREEN, D.L., STONE, W.N.: Therapist attitudes as influenced by A-B-therapist type, patient diagnosis and social class.
J. Consult. Clin. Psychol. 39, (1972) pp 301-307
170. STEINBOOK, R.M., JONES, M.B., AINSLIE, J.D.: Suggestibility and the placebo response.
J. Nerv. Ment. Dis. 140, pp 87-91, (1965)
171. STRAUSS, J.S.: Diagnostic Models and the Nature of Psychiatric Disorder.
Arch. Gen. Psychiatry 29, pp 445-449, (1973)
172. TELLENBACH, H.: Das Problem des Maßstabs in der transkulturellen Psychiatrie.
Nervenarzt 43, pp 424-426, (1972)
173. THIELE, W.: 20 Jahre Psychopharmakotherapie.
med. Welt 23, Heft 35, pp 1179-1181, (1972)
174. TROUTON (in 170)
175. UHLENHUTH, E.H., RICKELS, K., FISHER, S., PARK, L.C., LIPMAN, R.S., MOCK, J.: Drug, doctor's verbal attitude and clinic setting in the symptomatic response to pharmacotherapy.
Psychopharmacologia 9 (Berlin), pp 392-418, (1966)
176. WEATHERALL, M.: Clin. Pharm. Ther. 7, p.577, (1966) (in 166)
177. WEITZEL, W.D., MORGAN, D.W., GUYDEN, T.E., ROBINSON, J.A.: Toward a more efficient mental status examination. Free-form or operationally defined.
Arch. Gen. Psychiatry 28, pp 215-218, (1973)
178. WHEATLEY, D.: Some problems of collating multi-participant research results.
In: COLE, J.O., BRILL, H.: Neuropsychopharmacology, Vol 5, pp 509-516, Exc. Med. Found., Amsterdam, (1967)
179. WHITEHORN and BETZ: (in 20)
180. WIENER, A.S.: Lancet 1, p. 813, (1962) (in 9)
181. WILLCOX, D.R.C., GILLAN, R., HARE, E.H.: Do psychiatric out-patients take their drugs?
Brit. Med. J. 2, pp 790-792, (1965)

182. WITTENBORN, J.R.: Int. Rev. Neurobiol. 7, p. 279, (1964)
183. WITTENBORN, J.R. and MAY, P.: Psychotropic drug response. Advances in prediction. Springfield, Ill., Thomas 1969, XII, Am. College of Neuropsychopharmacology
184. WOLF, S.: The pharmacology of placebos. Pharmacol. Rev. 11, pp 689-704, (1959)
185. WOLFF, H.G., DUBOIS, E.F., GOLD, H.: Use of placebo in therapy.
In: Cornell Conferences on Therapy; New York, J. Med. 46, pp 1718-1727, (1946)
(in 13)
186. ZEH, W.: Bemerkungen zu einem Klassifikationsvorschlag der psychischen Störungen von Essen-Möller, Lund. Nervenarzt 33, p. 404, (1962)
187. ZERSSEN, D. von, KOELLER, D.M., KEY, E.R.: Die Befindlichkeitsskala (B-S), ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. Arzneimittelforschung 20, pp 915-918, (1970)

LEBENS LAUF

Ich, Veronika Diemut Elisabeth Trenner, wurde am 14.II.1950 in München geboren als Tochter des Musikwissenschaftlers Dr. Franz Trenner und seiner Ehefrau Annelies Trenner, geb. Ehrlich. Nach Besuch der Volksschule und des Neusprachlichen Gymnasiums der Englischen Fräulein in Nymphenburg erwarb ich 1969 das Reifezeugnis. Anschließend studierte ich 12 Semester im Fachbereich Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität München und legte dort im Herbst 1975 das Staatsexamen ab. Praktische medizinische Erfahrung sammelte ich während meiner Famulaturen in Psychiatrie, Chirurgie, Innerer Medizin und Gynäkologie in München und Zürich.

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung meiner verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr.med. Hanns Hippus und Herrn Dr.med. Michael von Cranach, denen ich für Förderung und Hilfsbereitschaft zu aufrichtigem Dank verpflichtet bin.

